

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 709

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ROGER SALBREUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 Novembre 1925 à Londres (Angleterre)

Présentée et soutenue publiquement le _____ *19* —

LA PLACE DE LA PHÉNYLBUTAZONE
DANS LE TRAITEMENT ACTUEL
DE LA MALADIE DE BOUILLAUD
CHEZ L'ENFANT

(Étude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également
quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires)

Président : M. J. CATHALA, Professeur

PARIS

HEMMERLÉ, PETIT ET CIE

2, 4 et 4 bis, RUE DE DAMIETTE

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **SALBREUX**

Prénoms : **Roger**

(éventuellement) :

Nom de jeune fille : _____

Date de la soutenance : _____

Numéro d'ordre : _____

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

1

SALBREUX (Roger). — La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la Maladie de Bouillaud chez l'enfant. (Etude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires). — Paris, Imp. Hemmerlé, Petit et Cie, 1957, in-8°, 84 p.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1957.
N°)

2

SALBREUX (Roger). — La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la Maladie de Bouillaud chez l'enfant. (Etude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires). — Paris, Imp. Hemmerlé, Petit et Cie, 1957, in-8°, 84 p.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1957.
N°)

3

SALBREUX (Roger). — La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la Maladie de Bouillaud chez l'enfant. (Etude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires). — Paris, Imp. Hemmerlé, Petit et Cie, 1957, in-8°, 84 p.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1957.
N°)

4

SALBREUX (Roger). — La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la Maladie de Bouillaud chez l'enfant. (Etude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires). — Paris, Imp. Hemmerlé, Petit et Cie, 1957, in-8°, 84 p.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1957.
N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THESE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ROGER SALBREUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 Novembre 1925 à Londres (Angleterre)

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19 ____

LA PLACE DE LA PHÉNYLBUTAZONE
DANS LE TRAITEMENT ACTUEL
DE LA MALADIE DE BOUILLAUD
CHEZ L'ENFANT

(Étude clinique et biologique de 69 Observations comprenant également
quelques cas de formes subaiguës de rhumatismes inflammatoires)

Président : M. J. CATHALA, Professeur

PARIS

HEMMERLÉ, PETIT ET CIE

2, 4 et 4 bis, RUE DE DAMIETTE

1957

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
 ASSESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie.	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin. QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu. MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière. MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants.	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses.	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques.	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat. JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin. MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu. BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal. VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie.	LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture.	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale.	COSTE (F.)
Clinique stomatologique.	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique.	FEY (B.)
Embryologie.	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie.	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Médecine du Travail	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pédiatrie sociale	
Pharmacologie et matière médicale	
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	
Physiologie	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.	
TURPIN (R.)	
JOANNON (C.)	
PIÉDELIEVRE (R.)	
DESOLLE (H.)	
GALLIARD (H.)	
COUVELAIRE (R.)	
LAVIER (G.)	
LENÈGRE (J.)	
MERKLEN (F.)	
DECOURT (J.)	
GARCIN (R.)	
MARIE (J.)	
HAZARD (R.)	
DOGNON (A.)	
BINET (L.)	
STROHL (A.)	
DESGREZ (H.)	
PATEL (J.)	
BROUET (G.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)
Anatomie pathologique	NÉVOT (A.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) ETTORI (J.), pr. s. ch.
Bactériologie	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)
Biochimie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Biologie médicale	DUPERRAT (F.)
Dermato-Syphiligraphie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Embryologie	COUJARD (R.) N... N...
Histologie	CORNET (A.)
Hydrologie	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Hygiène	BASTIN (R.)
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Médecine légale	ALBAHARY (C.)
Médecine du travail	DAVID (M.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE (F.)
Neurologie	GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Ophtalmologie	JUDET (R.)
Orthopédie	AUBRY (M.) MADURO (R.)
Oto-rhino-laryngologie	BRUMPT (L.C.) CHABAUD (A.)
Parasitologie	ABOULKER (P.) BARCAT (J.)
Pathologie chirurgicale	BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.)
Pathologie expérimentale	LÉPER (J.) MAURICE (P.) BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N...
Pathologie médicale	JOSEPH (R.) NOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.) CHEYMOL (J.), pr. s. ch. LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr. s. ch. GOUGEROT (L.) KREIS (B.) PICHOT (P.) MICHAUX (L.) DELBARRE (F.) CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) CHASSAGNE (P.) KUSS (R.)
Pédiatrie	
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-Phtisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	{ AMELINE (A.)	Clinique neurologique. . .	DE SÈZE (S.)
	{ HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	{ LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique .	OFFRET (G.)
	{ PADOVANI (P.)		
Clinique médicale.	{ ROUX (M.)	Clinique pédiatrique. . . .	LAPLANE (R.)
	{ DREYFUS (Gilbert)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	{ HAGUENAU (J.), pr. s. ch.		
	{ KOURILSKY (R.)		
	{ MARCHAL (G.)		

Secrétaire général de la Faculté. M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction. M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur. Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

Professeur de Clinique des Maladies des Enfants,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la Présidence de
cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. LAPLANE

Médecin de l'Hôpital Trousseau.

*Sans lequel rien n'eut été possible.
En modeste témoignage de notre
affectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DEBRAY

Médecin Assistant à l'Hôpital Trousseau.

Le guide et l'ami de chaque jour.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DES HÔPITAUX

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Qui n'a pu voir le terme de ce
travail.*

A MA MÈRE

*Dont le dévouement m'a soutenu
dans les heures difficiles.*

A MA FEMME

*La collaboratrice patiente de nos
travaux scientifiques.*

A TOUS LES MIENS.

A TOUS CEUX
DONT LE TRAVAIL ET L'ESPRIT D'ÉQUIPE
ONT PERMIS LA RÉALISATION DE CETTE ÉTUDE.

*« Il n'est pas de meilleur moyen
pour approfondir un sujet que de lui
consacrer un livre ».*

(BERNARD SHAW)

LA PLACE DE LA PHÉNYLBUTAZONE
DANS LE TRAITEMENT ACTUEL
DE LA MALADIE DE BOUILLAUD
CHEZ L'ENFANT

INTRODUCTION

En raison de sa fréquence et surtout de sa mortalité élevée, la maladie de Bouillaud est une des *préoccupations principales* des pédiatres.

Quelques chiffres suffisent pour illustrer cette idée. HENRI GRENET (1) évalue de 2 à 4 1/2 % le nombre de rhumatisants hospitalisés dans les Services de Médecine infantile; BESNIER compte 3,4 % de rhumatismes dans la population hospitalière de médecine et J. CHEVALIER (2) se plaçant tout récemment dans les conditions mêmes de la statistique de GRENET, trouve la proportion de 2,4 %.

Réunissant aux U.S.A. en 1938, 12.000 cas de rhumatisme articulaire aigu, COHN et LINGG (3) nous apprennent que la moitié de ces malades sont morts après 9 ans. Reprenant cette année, une étude semblable dans le climat pourtant plus favorable du Mexique, CHAVEZ (4) trouve 40 % de ses 1.000 malades également morts après 9 ans.

Ce sont évidemment les manifestations cardiaques qui font toute la gravité de la maladie de Bouillaud et qui expliquent une pareille mortalité. Relisons encore Henri GRENET : sur 346 cas, 79,77 % ont eu une atteinte cardiaque ; quelques unes ont été passagères, mais 66,76 % sont restées définitives. R. ASH (5), groupant 3.559 cas de rhumatisme publiés par différents auteurs, trouve 60 à 79 % de localisations cardiaques.

Ces atteintes cardiaques pourtant déjà si fréquentes chez les enfants dans les formes articulaires fébriles de R.A.A. comme BOUILLAUD se plaisait à le souligner dès 1840 (6), sont très insidieuses dans leur développement, posant ainsi le problème des formes abarticulaires de la maladie. De plus elles peuvent évoluer à bas bruit sur le mode chronique et ne se révéler que tardivement par un rétrécissement mitral par exemple. La maladie de Bouillaud est ainsi la plus grande pourvoyeuse de cardiopathies acquises et devient dès lors la *préoccupation principale* des cardiologues qui ont pris l'habitude d'explorer minu-

tiusement à ce sujet les antécédents de leurs malades. Citons simplement la remarquable étude de BLAND et JONES (7) (8) qui porte sur 1.000 cas suivis depuis l'enfance pendant 20 ans : 347 malades étaient sortis sans atteinte cardiaque de leur crise rhumatismale ; 154 d'entre eux n'en étaient pas moins porteurs d'une cardiopathie 20 ans plus tard. Ces auteurs estiment que des antécédents de rhumatisme articulaire léger ou franc sont retrouvés chez 70 % des porteurs de cardiopathie valvulaire installée.

Depuis 1877, Germain SÉE (9) et Mc LAGAN ont introduit le salicylate de soude dans la thérapeutique de cette redoutable affection. L'action sur la fièvre, les douleurs, le gonflement articulaire est certes évidente (10), mais l'action, même préventive, sur la détermination cardiaque est restée passionnément discutée. Les auteurs qui lui reconnaissent quelque effet ont toujours préconisé des doses élevées (11) (12) voisines des doses toxiques. Une intéressante étude de MOZZICONACCI (13) nous le confirme à propos de l'aspirine qui semble représenter la forme la plus moderne du traitement salicylé après l'essai peu concluant du gentisate de soude (14). Certains ont pu émettre des critiques expérimentales (15) sur la valeur de ces doses massives de salicylés employées dans le but de modifier le cours général de la maladie ; en tout cas elles ne sont pas d'application courante.

Cette incertitude thérapeutique s'est trouvée brusquement modifiée lorsqu'en mai 1949 HENCH, KENDALL, SLOCUMB et POLLEY (16) ont rapporté les premiers essais de traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'A.C.T.H. et la cortisone en indiquant une action possible sur l'atteinte cardiaque. Après l'enthousiasme des premières publications américaines, l'étude de ce traitement a été entreprise dans le monde entier.

Il n'entre pas dans notre propos d'analyser une littérature surabondante, des revues générales ont d'ailleurs été consacrées à ce sujet (17) (18) (19), mais s'il est évident que ces thérapeutiques modernes ont soulevé beaucoup d'espairs, la situation ne paraît pas pour autant transformée. De nombreux auteurs, spécialement en France, (20) à (28), (72), (74), estiment que le traitement hormonal demeure le traitement de choix et son indication ne semble pas faire de doute lorsqu'il existe une localisation cardiaque. Mais la lecture d'autres publications pourrait faire penser que cette primauté est abusive. Dans une enquête portant sur 497 cas de rhumatisme articulaire aigu (29), qui est un modèle de précision, de rigueur et de méthode, les auteurs anglo-américains laissent à un tirage au sort le soin de décider du choix du médicament : A.C.T.H., cortisone ou aspirine. Au bout d'un an il n'y a aucune différence fondamentale entre les trois lots de cas.

Dans des conditions à peu près semblables, HARRIS (30) compare sur 100 malades l'action de l'A.C.T.H., de la cortisone et d'un traite-

ment symptomatique ne comportant qu'occasionnellement et à titre purement antalgique l'usage des salicylés. A la fin de leur hospitalisation les trois groupes de malades sont comparables en ce qui concerne la présence, l'intensité ou la disparition des divers phénomènes cardiaques constatés.

Dans une enquête récente de l'Institut National d'Hygiène (2), J. CHEVALLIER s'est attaché à l'étude comparative des résultats obtenus sur 345 enfants par le traitement salicylé et par la corticothérapie : or sur 146 d'entre eux n'ayant aucune cardiopathie ancienne, une lésion cardiaque s'est installée au cours de la crise rhumatismale et a persisté au delà de 6 mois dans 1/3 des cas quel que fût le traitement entrepris. Des réserves peuvent être faites à ces diverses enquêtes menées par un grand nombre d'observateurs différents étudiant des matériels hétérogènes. Il est donc difficile, malgré ces travaux considérables, de se faire une opinion.

Dans ces conditions toute nouvelle médication anti-inflammatoire peut être accueillie avec intérêt. A cet égard la phénylbutazone nous paraît au moins l'égale du traitement hormonal. Inquiets d'en entreprendre l'essai au début, puis bientôt encouragés par la tolérance et les résultats obtenus, nous en avons fait, depuis bientôt trois ans, un traitement systématique du R.A.A dans le Service de notre Maître le Pr. Agr. Robert LAPLANE (31) (32), grâce à l'appui duquel nous avons pu établir un plan d'étude pour suivre minutieusement ses malades.

GÉNÉRALITÉS

Il était impossible qu'une conception d'ensemble de la maladie de Bouillaud et de son traitement ne présidât pas à l'organisation de ce travail (33) (34) (35). A ce sujet la nécessité, absolue à nos yeux, d'un traitement antibiotique destiné à stériliser d'abord le foyer initial, puis à empêcher toute nouvelle réinfection, nous a amenés à étudier l'action *anti-inflammatoire* de la phénylbutazone dans le cadre d'un traitement *antibiotique* commencé dès le premier jour de l'hospitalisation et continué ensuite sans interruption sous la forme d'une antibiothérapie au long cours (36) (37) (38), dont nous nous réservons d'indiquer ailleurs les résultats (39). Si, à l'inverse d'une conception purement anti-inflammatoire de la thérapeutique du rhumatisme, la terramycine seule a été récemment proposée dans la maladie de Bouillaud (40) (41), le traitement antibiotique isolé ne donne pas à notre avis toutes ses chances au malade et nous ne voyons pas pour le moment le moyen de *dissocier* l'étude de l'action des anti-inflammatoires de celle des antibiotiques.

HISTORIQUE

La connaissance de l'activité des dérivés pyrazolés dans ce domaine est déjà très ancienne, puisque Germain SÉE prônait l'antipyrine à l'égal du salicylate de soude. Quelques auteurs ont utilisé en France **l'antipyrine et le pyramidon avec des succès** certains dans les formes cardiaques (42) (43), mais cette médication est quelque peu tombée dans l'oubli et le pyramidon n'était employé largement jusqu'ici que dans les pays de langue allemande.

La découverte, d'ailleurs fortuite, en 1946 de la phénylbutazone comme solvant du pyramidon (*) a renouvelé l'intérêt porté à ces corps. R. DOMENJOZ et J. WILHELMI ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone chez l'animal de laboratoire (44) (45). **L'action analgésique a été déterminée** en mesurant l'influence du médicament sur le seuil d'excitation électrique de la pulpe dentaire (méthode de GORDONOFF-RUCKSTHUL). Après l'étude des propriétés antipyrétiques sur la fièvre expérimentale du lapin soumis à des injections de cultures chauffées de colibacille, A. RAVINA et M. PESTEL en précisent l'expression clinique souvent spectaculaire (46). Les propriétés antibistamiques et l'action sur la perméabilité capillaire, support possible de l'action anti-inflammatoire, ont été précisées par J. FABRE, A. BERGER, P. BARCELÓ, A. SERRA-PERALBA (47) (48). Ce mécanisme d'action n'est pas accepté par d'autres auteurs qui insistent tour à tour sur une inhibition du catabolisme hépatique des stéroïdes cortico-surrénaux (49), sur une action anti-hyaluronidase comparable à celle de la cortisone pour prévenir la diffusion de l'encre de Chine chez l'animal préparé par l'hyaluronidase (50), sur une affinité particulière pour l'iode que la phénylbutazone retiendrait dans les tissus (51), réduisant ainsi la production de thyroxine, hormone pro-inflammatoire.

Les diverses modifications biologiques entraînées par la phénylbutazone (52), et notamment son action sur la vitesse de sédimentation (53) font également l'objet de publications d'ensemble.

(*) Le mélange de ces deux corps a d'abord été seul à la disposition des cliniciens sous le nom de « Irgapyrine » en Europe et de « Butapyrin » aux États-Unis.

Une très large expérimentation clinique est assurée dès 1952 à la phénylbutazone. En effet, CH. SMITH, G. RIDGE, W. KUZELL, R. SCHAF-FARZICK, O. STEINBROCKER et S. BERKOWITZ aux Etats-Unis, J.P. CURRIE, H. DAVIS en Angleterre en font l'essai chez un grand nombre de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive, de spondylarthrite ankylosante et de goutte (54) (55) (56) (57) (58). Leurs résultats ont été codifiés en 1953 lors du Symposium sur la phénylbutazone (Empire Rheumatic Council Discussions) et lors du 8^e Congrès International des Maladies Rhumatismales à Genève.

Ces divers essais semblent avoir inspiré les auteurs allemands et surtout W. FALK (59), qui le premier a traité à la Clinique Infantile de Graz, 35 enfants de 8 à 12 ans atteints de rhumatisme articulaire aigu par l'*Virgapyrine*. D'ailleurs et peu de temps après, J.-J. BUNIM rapporte un résultat spectaculaire obtenu avec la phénylbutazone employée *seule* dans un cas de maladie de Bouillaud (60). Quelques cas sont publiés isolément en 1953 par les auteurs italiens (61) (62), et 5 autres par FLEMMING et WILL (63).

En France, c'est à l'Hôpital de Créteil que P. LAJOUANINE traite pour la première fois un enfant atteint de rhumatisme articulaire aigu par la phénylbutazone en décembre 1952 ; 4 cas au total sont rassemblés l'année suivante par le même auteur (64). Ces cas cités par DE SÈZE et LEVERNIEUX (65) font l'objet de la thèse de Ch. V. ROBERT (66). Quatre cas plus récents sont colligés ensuite par E. ARON et J.-L. NEEL de Tours (67).

Enfin dans le Service de Médecine de l'Hôpital Militaire de Metz, G. ABLARD, A. LARCAN et coll. publient, en 1954, 25 cas de maladie de Bouillaud chez de jeunes adultes traités par la phénylbutazone. Ces cas sont rapportés dans la thèse de C. GIRERD de Lyon (68) (69).

On ne retrouve donc que 33 observations dans la littérature française.

Dans un ordre d'idées légèrement différent, J. CHAPTAL, M. JANBON, L. BERTRAND, D. BRUNEL et G. CARLI ont appliqué à 12 enfants un traitement mixte : cortisone, phénylbutazone et gentisate de soude ; pour eux, la phénylbutazone n'est qu'un médicament relais (70).

Malgré ces travaux préliminaires et les mises au point qui les reprennent *ensuite* tant en France (71) à (76) qu'à l'étranger (77) (78), malgré de nouvelles séries de cas (79) *publiées* principalement en Italie (80), en particulier par G. RATTI qui a suivi 42 malades (81), *aucune étude statistique sur les résultats éloignés* n'autorise un choix entre la phénylbutazone et les autres anti-inflammatoires.

Des agranulocytoses sont rapportées par les auteurs anglo-américains (82) (83) (84) ; les œdèmes pyrazoliques sont fréquents et bien étudiés notamment en Suisse (85) : des hémorragies digestives sont signalées (86) et la publication par les rhumatologues de nombreux accidents toxiques chez les adultes traités par la butazolidine (87) fait obstacle à la généralisation de ce traitement au rhumatisme articulaire aigu de l'enfant, chez lequel la posologie n'est pas encore codifiée.

Aussi croyons-nous utile de rapporter à notre tour les observations que nous avons faites chez des enfants traités par la phénylbutazone et que nous avons suivis systématiquement pendant de nombreux mois.

LE MATÉRIEL D'ÉTUDE LA TECHNIQUE DU TRAITEMENT ET LA SURVEILLANCE DES MALADES

Notre matériel d'étude comprend 69 enfants entrés depuis trois ans dans le Service du Pr. Agr. R. LAPLANE pour diverses formes de **rhumatismes articulaires inflammatoires** principalement pour maladie de Bouillaud et pour quelques formes subaiguës ou chroniques que nous considérerons d'ailleurs à part.

Pour rendre ce groupe aussi homogène que possible, les constatations cliniques ont toujours été contrôlées par le Chef de Service et les 69 observations qui font l'objet de ce travail ont été entièrement reprises suivant un schéma préétabli dans un laps de temps très court et par le même observateur.

Sur ces 69 enfants nous relevons :

TABLEAU I

R.A.A. de primo invasion	53
Rechutes de R.A.A. vues pour la première fois dans le Service à l'occasion de la nouvelle poussée	13
Maladies de Still	2
Syndrome de Whisler Fanconi	1
	69

Parmi les 66 enfants atteints de maladie de Bouillaud nous en avons observé 4 qui ont présenté une évolution tout à fait inhabituelle sur le mode subaigu avec des reprises biologiques et souvent cliniques dès l'arrêt du traitement anti-inflammatoire. L'un d'entre eux était une première invasion (*obs.* 24) et a guéri dans un délai plus long que la normale en conservant la séquelle valvulaire de la détermination

cardiaque qu'il présentait à l'entrée. Les trois autres avaient eu de nombreuses poussées rhumatismales dans leurs antécédents (*obs.* 38, 40 et 45) et leur évolution a été si prolongée et si sensible à l'arrêt des divers anti-inflammatoires qu'on a pu douter un instant du diagnostic. Si ces rhumatismes se situent peut-être aux confins nosologiques de la maladie de Bouillaud (P. RAVAUULT, G. VIGNON et coll.), ils ont cependant guéri tous les trois et aucune atteinte valvulaire nouvelle ne s'est constituée au cours des poussées contrôlées par la phénylbutazone.

Dans la maladie de Still et dans le Syndrome de Whisler Fanconi au contraire l'action de la phénylbutazone a été décevante, manifestant surtout son action antalgique mais ne contrôlant que d'une façon éphémère le génie inflammatoire (*obs.* 23 et 28) et n'empêchant pas l'extension de l'éruption (*obs.* 61). C'est pourquoi nous écarterons désormais ces trois derniers cas afin de rendre homogène l'interprétation statistique qui va suivre au sujet des résultats du traitement de la maladie de Bouillaud par la phénylbutazone. Nous les retiendrons cependant dans l'exposé que nous ferons ensuite sur la toxicité et la tolérance du produit.

TABLEAU II

Maladie de Bouillaud

R.A.A. de primo invasion	52
Rechutes de R.A.A. vues pour la première fois dans le Service à l'occasion de la nouvelle poussée	10
R.A.A. subaigus d'évolution trainante	4
	66

Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu n'a été porté que dans les circonstances suivantes : lorsque deux articulations au moins ont été atteintes avec netteté, ou lorsqu'une cardiopathie évidente s'est récemment installée dans un contexte de douleurs articulaires. Dans les cas où la clinique seule n'a pas été suffisamment explicite (prédominance aux grosses articulations, mobilité, fugacité...) trois arguments diagnostiques au moins ont été exigés, le troisième pouvant être d'ordre anamnestique : association avec une chorée et surtout poussée antérieure de maladie de Bouillaud ; ou, le plus souvent, d'ordre biologique : V.S. à plus de 40 mm pour la première heure et fibrine à plus de 6 g.

Il est sans doute utile d'indiquer également l'ancienneté de nos cas ; pour plus de commodité, les enfants ont été divisés en 4 groupes :

TABLEAU III

Maladie de Bouillaud

Groupe 1 : Enfants suivis depuis moins de 6 mois	2
Groupe 2 : Enfants suivis depuis 6 à 12 mois.....	10
Groupe 3 : Enfants suivis depuis 1 à 2 ans	31
Groupe 4 : Enfants suivis depuis plus de 2 ans	23
	66

★ ★

La phénylbutazone a été presque toujours employée à la dose de 10 mg par kilogramme de poids corporel. Au début, nous employions la voie intramusculaire, puis nous avons essayé les suppositoires, maintenant nous utilisons la voie buccale. Monsieur P. FRIGOT a bien voulu se charger des dosages de phénylbutazone dans le sang et nous l'en remercions ; les taux de phénylbutazone sont en moyenne de 10,5 mg pour 100 cm³ de sang, se situant, dans 75 % des cas, entre 9 mg et 12 mg ; il n'y a aucune différence selon la voie d'introduction.

Ces taux concordent avec ceux qui sont indiqués par les auteurs anglais (88) comme ayant la meilleure activité tout en conservant une faible toxicité.

La durée moyenne de nos traitements a été de 28 jours se situant entre vingt et un et trente-cinq jours dans 36 cas sur 66, soit 55 % des cas. Les durées extrêmes ont été de treize et soixante trois jours selon l'intensité et la ténacité des signes biologiques. Mais, à la longue, nous nous sommes rendu compte que les traitements trop prolongés n'avaient guère d'intérêt et nous pensons que quatre semaines est une durée raisonnable.

Tous nos malades ont été mis par prudence à un régime déchloruré.

★ ★

En ce qui concerne la surveillance de l'évolution, nous avons soumis la plus grande partie de ces enfants à des bilans rhumatismaux répétés deux fois dans la première semaine de l'hospitalisation, puis chaque semaine jusqu'à cessation du traitement avec surveillance particulière à ce moment pour dépister tout « rebond ».

A chaque bilan, les examens suivants ont été pratiqués :

A titre de phlogogramme : Vitesse de sédimentation, fibrine, haptoglobine, électrophorèse sur papier avec coloration des protéines et des glucoprotéines et cotation semi-quantitative.

Pour suivre l'immunité : Taux des A.S.L.O.

Afin de dépister les complications : Numération, formule sanguine, dosage d'urée, recherche de sang dans les selles.

Chaque fois qu'un accident hémorragique, même minime, s'est produit (et systématiquement dans 20 cas étudiés plus spécialement par Mademoiselle F. WOITIER) une étude complète des divers éléments de la coagulation a été faite : numération de plaquettes, rétractilité du caillot, temps de saignement et de coagulation, épreuve de la ventouse de Lavolley.

Dans quelques cas, étude du temps de Quick, du test de résistance à l'héparine et de la consommation de prothrombine.

Quand une note rénale s'est manifestée, la clearance de l'urée, l'épreuve de Volhard, l'élimination de la P.S.P., ont été étudiées.

Enfin, dans un très grand nombre de cas, le débit d'Addis a été **surveillé pendant l'évolution**.

Par ailleurs, de nouveaux bilans biologiques ont été faits trois semaines, trois mois, six mois, neuf mois et douze mois après la sortie. Ils ne comportaient plus, cette fois, que les examens destinés à suivre **l'évolution du processus rhumatismal**.

RÉSULTATS

Avant d'indiquer nos résultats, il est nécessaire de considérer un autre mode de répartition de nos observations selon que le traitement par la phénylbutazone est intervenu plus ou moins tôt après les premiers signes cliniques connus de la maladie. On obtient ainsi les quatre groupes suivants :

TABLEAU IV

Groupe A : Enfants traités moins de huit jours après le premier signe	29
Groupe B : Enfants traités de 8 à 15 jours après le premier signe	19
Groupe C : Enfants traités de quinze jours à un mois après le premier signe	12
Groupe D : Enfants traités plus d'un mois après le premier signe	6
	66

Un correctif doit être apporté à cette répartition pour certains enfants qui ont reçu un traitement en ville avant l'entrée à l'hôpital. Leur symptomatologie clinique et surtout leurs épreuves biologiques sont atténuées, voire même masquées. Nous tâcherons d'indiquer néanmoins leur évolution quand le traitement appliqué n'a pas été trop hétérogène.

Répons enfin que la plus grande partie de nos malades a été soumise à un traitement antibiotique systématique dont nous avons indiqué plus haut les modalités. Il est bien évident qu'il n'est pas possible de ne pas tenir compte de ce traitement prophylactique pour apprécier l'efficacité de la phénylbutazone, l'absence de toute rechute

ayant singulièrement simplifié l'évolution inflammatoire éloignée chez l'ensemble de nos petits malades.

Evolution de la courbe thermique : Sous phénylbutazone elle n'a pu être étudiée que dans 40 cas ; les 26 autres avaient déjà une température normale à l'entrée dans le Service, soit du fait de l'évolution spontanée, soit à cause de la thérapeutique déjà appliquée.

L'action de la phénylbutazone sur l'*hyperthermie* initiale est généralement brutale et rapide, dessinant une véritable cassure sur la feuille de température ; mais cette chute initiale n'est habituellement pas complète ; la température continue à baisser plus lentement pour atteindre en deux ou trois jours un point minimum très proche de la normale ou légèrement en dessous. Après quoi, une période à peine subfébrile s'installe qui ne cèdera que plusieurs semaines après. Un petit ressaut thermique à la cessation du traitement est possible, nous le verrons, mais exceptionnel ; il n'a aucune commune mesure avec le « rebond » cortisonique.

Pour donner une idée de l'action de la phénylbutazone sur la fièvre, nous avons calculé le nombre de jours nécessaires pour atteindre le point minimum dont il a été question plus haut, à partir du premier jour où a été appliqué le traitement : huit fois ce délai a été de vingt-quatre heures et trente-deux fois de trois à quatre jours. Il y a donc eu une *action rapide et manifeste sur la fièvre dans tous les cas*.

Mais, dans trois de ces cas (*obs.* 19, 40 et 45), après une action initiale brillante, la température est remontée secondairement, s'accompagnant d'une réapparition des douleurs articulaires et d'une reprise des signes biologiques.

Au total, l'action de la phénylbutazone sur la courbe thermique est très sensiblement identique à celle des hormones avec lesquelles on observe toutefois une hypothermie relative plus importante après la chute initiale.

Evolution des signes articulaires : Nous avons pu étudier l'action de la phénylbutazone sur les arthralgies dans 39 cas ; les 27 autres cas n'avaient plus de douleurs à l'entrée dans le Service, soit du fait de l'évolution spontanée, soit par suite des traitements appliqués en ville.

Cette action de la phénylbutazone sur les douleurs est probablement l'un des faits les plus remarquables qu'on puisse observer avec cette thérapeutique. Elle est souvent immédiate en quelques heures, ce qui suggère qu'il s'agit, dans ces cas, de l'action antalgique centrale de ce produit. La disparition de la tuméfaction articulaire est généralement retardée de vingt-quatre heures ; les cas comportant un épanchement articulaire sont un peu plus longs à se résoudre : l'action *anti-inflam-*

matoire est moins rapide que l'action *antalgique*. Le soulagement accusé par les malades, la sensation rassurante de « bien-être » qui en découle représentent, indépendamment de l'action sur le cours général de la maladie, un des effets les plus séduisants de ce médicament.

Pour donner un ordre de grandeur à l'efficacité de la phénylbutazone sur les signes articulaires, nous avons calculé le délai nécessaire pour amener la disparition complète de la douleur et de tous les signes locaux d'accompagnement à partir du premier jour où a été appliquée la thérapeutique :

Vingt-cinq fois ce délai a été de moins de vingt-quatre heures (63 %) ;

Quatorze fois de deux à trois jours.

Il n'y a eu aucun échec sur les douleurs que présentaient les malades à l'entrée, mais cinq fois de légères douleurs ont repris sous traitement (*obs.* 19, 40, 45, 57 et 64). Chez 3 de ces 5 cas, la reprise des douleurs s'est accompagnée d'une reprise thermique et biologique déjà signalée plus haut : ce sont les trois échecs dont nous avons déjà parlé. Remarquons à cette occasion qu'il s'agissait de trois enfants entrés pour rechutes de R.A.A.

Cette action spectaculaire de la phénylbutazone sur les phénomènes articulaires paraît supérieure à celle de tous les anti-inflammatoires connus. *Dans les deux tiers des cas elle est plus rapide qu'avec le traitement hormonal.* (19).

Pour l'étude de l'action de la phénylbutazone sur les signes cardiaques et sur les signes biologiques, nous avons réparti nos malades de deux manières différentes : selon le type de la crise rhumatismale définie au tableau I et selon les groupes A, B, C, D définis au tableau IV.

Evolution des signes cardiaques : La capricieuse évolution des endomyocardites rhumatismales fait que des souffles peuvent apparaître en cours de traitement sur des cœurs apparemment indemnes avant celui-ci et que, d'autre part, des souffles en apparence constants et intenses disparaissent sans laisser de traces. Il y a là des points de confusion possible : certains auteurs ne tiennent compte que des signes cardiaques suffisamment intenses ou escortés de symptômes d'accompagnement tels que leur organicité ne soit pas discutable ; d'autres considèrent que tout souffle cardiaque séméiologiquement valable et constant traduit au moins une atteinte passagère. La définition des signes cardiaques au départ a une grande importance car les statistiques portant sur les résultats éloignés seront fatalement très différentes selon la sévérité du choix initial.

Quant à nous, nous avons considéré comme signes cardiaques incontestables :

Les signes cliniques ou radiologiques de péricardite, pourvu qu'ils fussent nets ; ces signes ont toujours été confirmés par des anomalies électriques du type péricardite.

Les souffles diastoliques, quelle que fût leur intensité.

Les souffles systoliques de pointe même légers, à la seule condition qu'ils aient été constatés pendant toute la durée de la période aiguë et n'aient fait l'objet d'aucune discussion quant à leur existence. Ces souffles ont été cotés, suivant leur intensité et selon les normes anglo-américaines en SSA 1, SSA 2, SSA 3.

Il ne nous a pas paru possible de retenir pour cette étude les souffles systoliques apexiens apparus ou disparus en quelques jours pendant la période aiguë, de même que les souffles anorganiques antérieurement connus chez nos malades. Mais comment ne pas prendre en considération des souffles systoliques de pointe, qui en d'autres circonstances auraient peut-être été négligés par certains malgré leur persistance, et qui du fait de la crise rhumatismale prennent d'autant plus de valeur qu'on sait leur devenir parfois très sombre.

Les signes patents de défaillance myocardique aiguë avec dyspnée, hépatomégalie, augmentation du volume cardiaque et opacités pulmonaires à la radiographie thoracique.

Nous n'avons pas tenu compte des anomalies de conduction électrique isolées trop transitoires et de ce fait trop inconstantes dans notre série de cas pour permettre des comparaisons valables (*).

SUR 53 CAS DE R.A.A. DE PRIMO-INVASION :

— 33 enfants ont présenté des signes cardiaques indiscutables, soit 62 %. Notons en passant que cette proportion est comparable à celle signalée par la plupart des auteurs (5).

— 28 déterminations cardiaques existaient avant tout traitement.

Un souffle diastolique a été découvert au troisième jour chez un enfant dont les bruits étaient très assourdis et chez lequel l'auscultation était rendue difficile par la présence d'un souffle systolique intense de la base dû à une coarctation aortique (*obs.* 8). Il est vraisemblable qu'il existait déjà, et nous l'avons inclus dans les 28 cas envisagés.

— Les 5 autres ont été constatées quelque temps après l'installation du traitement, mais quatre d'entre-elles se trouvaient être des SSA 1 découverts dans les premiers jours alors que l'amélioration clini-

(*) En effet la fréquence des anomalies électrocardiographiques paraît être en raison directe de la répétition des enregistrements, et pour des raisons techniques nous n'avons pu pratiquer des électrocardiogrammes systématiques que dans les 24 premières heures et au cours du deuxième jour de l'hospitalisation. Bien entendu les anomalies ainsi découvertes ont été suivies par des enregistrements répétés (89).

que et biologique se poursuivait normalement. Nous les avons notés parce que nous leur accordions de la valeur et qu'ils sont restés présents pendant la durée de la phase aiguë. Mais d'autres auteurs ne les auraient-ils pas négligés diminuant ainsi la fréquence des atteintes cardiaques dans la maladie de Bouillaud ? En tout cas, comme nous l'indiquerons plus loin, aucun n'a persisté au-delà de 6 mois.

Un SSA 1-2 au contraire, a été trouvé après un clocher thermique coïncidant avec une angine chez un enfant dont les signes biologiques remontaient : il s'agit là de notre quatrième échec patent ; mais nous avons eu également la satisfaction de constater par la suite la disparition de ce souffle (*obs.* 52).

En effet, *l'étude de ces déterminations cardiaques après un recul d'au moins 6 mois* et qui atteint dans certains cas près de 3 ans (tableau III) nous montre :

- 21 cœurs normaux,
- 5 enfants porteurs d'un SSA 1,
- 1 enfant porteur d'un SSA 1-2,
- 3 enfants porteurs d'un SSA 2,
- 1 enfant porteur d'un SD 1.

Il est intéressant de noter parmi ces 53 malades :

- 1 péricardite sévère qui a guéri très rapidement sans séquelles (*obs.* 56) ;
- 2 myocardites aiguës accompagnant des SSA 2 (*obs.* 16 et 25) ;
et surtout 1 endomyocardite avec dilatation aiguë du cœur (*obs.* 36),

qui ont guéri parfaitement en ne laissant que deux SSA 1.

Nous avons encore été davantage impressionnés par une endomyocardite sévère avec double souffle et trouble de conduction chez un enfant de 26 mois (*obs.* 55) qui a réagi d'une façon spectaculaire et n'a laissé qu'un SSA 1. Des formes comme celle-ci rarissimes et pratiquement toujours mortelles autrefois (90) pourraient ainsi voir leur pronostic transformé par l'usage des anti-inflammatoires modernes (91).

SUR 13 CAS VUS POUR LA PREMIERE FOIS EN TANT QUE RECHUTE DE R.A.A. :

- 7 enfants ont présenté des signes cardiaques indiscutables apparus au cours de la présente poussée mais avant tout traitement, soit 54 %.
- 3 enfants étaient porteurs d'une atteinte cardiaque datant de leurs crises antérieures.
- 1 enfant, déjà atteint lors d'une crise antérieure, est entré dans le Service avec une dilatation cardiaque aiguë.

Nous connaissons dans tous les cas *l'avenir* de ces 11 atteintes cardiaques, avec un recul de 6 mois à près de trois ans.

Sur les observations des 7 enfants ayant un cœur indemne avant la poussée actuelle :

- 4 ont maintenant un cœur normal,
- 2 ont conservé un SSA 1,
- 1 a conservé un SSA 1-2.

Enfin, les porteurs de lésions cardiaques antérieures à la crise actuelle ont conservé leurs anciens signes.

AU TOTAL : sur 62 cas de maladie de Bouillaud ayant un cœur indemne avant la poussée qui les amenés dans le Service : 40 ont présenté une localisation cardiaque indiscutable, dont 5 seulement sont apparues sous traitement.

Nous avons eu la possibilité de suivre longtemps l'évolution de ces 40 localisations cardiaques. Sur les 38 observations qui remplissent les conditions des groupes 2, 3 et 4 du tableau III, 25 fois nous ne trouvons plus aucun symptôme cardiaque (2/3 des cas). Ces résultats sont détaillés dans le tableau V.

TABLEAU V

Enfants ayant un cœur indemne avant la poussée rhumatismale
qui les a amenés dans le Service.

ETAT DU CŒUR	AVANT le traitement par la P. B.	PENDANT le traitement par la P. B.	6 MOIS au moins après le traitement par la P. B.
Normal	27	22	47
SSA 1	7	11	7
SSA 1-2	0	1	2
SSA 2	20	20	3
SSA 3	5	5	0
SD 1	0	0	1
SD 2	1	1	0
SSA 2 — SD 1	1	1	0
SSA 3 — SD 2	1	1	0
Moins de 6 mois de recul...	—	—	2
TOTAL	62	62	62

Seulement un tiers des déterminations cardiaques notées au début persistent 6 mois ou plus après la crise.

Nous avons cherché à savoir si le nombre des localisations cardiaques variait dans les groupes A, B, C, D et si les résultats éloignés

étaient meilleurs pour les malades traités précocement. Sans entrer dans le détail des chiffres, constatons simplement que le pourcentage des signes cardiaques observés diminue régulièrement du groupe A au groupe D de 75 à 29 % des cas.

Ce qui revient à dire que l'apparition des signes cardiaques est probablement très précoce au cours de la poussée. Celle des lésions anatomiques l'est sans doute plus encore. Si cette hypothèse est exacte, le rôle préventif du traitement anti-inflammatoire doit être supérieur chez les malades traités précocement et, d'autre part, il est bien évident que ce traitement n'aura aucun rôle sur des lésions constituées depuis un certain temps. C'est ce que vérifie l'étude de l'avenir des localisations cardiaques constatées dans les groupes A, B, C et D.

Si les groupes A et B conservent une localisation cardiaque après six mois dans moins d'un tiers des cas, il faut compter presque la moitié de séquelles cardiaques pour les groupes C et D.

D'où l'intérêt essentiel *d'un traitement immédiat*.

Pour comparer l'action de la phénylbutazone sur les signes cardiaques à celle des autres anti-inflammatoires, nous résumons dans le tableau VI les résultats empruntés à l'enquête de l'Institut National d'Hygiène sur 35 cas de traitements salicylés et 87 cas de traitements hormonaux chez des enfants n'ayant aucun antécédent cardiaque avant la poussée rhumatismale ainsi traitée. Nous les avons mis en regard de nos 62 observations qui remplissent les mêmes conditions et ont été traitées par la phénylbutazone.

TABLEAU VI

Enfants ayant un cœur indemne avant la poussée rhumatismale						
Parmi les localisations cardiaques apparues :	35 Tt. Salicylés		87 Tt. Hormonaux		62 Phénylbutazone	
	Au début	6 mois plus tard	Au début	6 mois plus tard	Au début	6 mois plus tard
Avant le traitement	10	3	59	30	35	13
Pendant le traitement	10	7	13	3	5	0
TOTAL	20	10	72	33	40	13
	57 %	28 %	83 %	38 %	65 %	22 %
Reste	1/2		1/2		1/3	

Pour interpréter les chiffres de ce tableau en ce qui concerne les résultats du traitement hormonal et salicylé, nous pensons avec J. CHEVALLIER (2) qu'il faut tenir compte de la gravité plus importante

des signes cardiaques présentés par les malades qui ont reçu le traitement hormonal. Cette cause d'erreur dans l'appréciation des résultats ne nous paraît pas pouvoir être opposée à notre série de cas traités par la phénylbutazone qui, nous l'avons vu, comportait des formes d'une exceptionnelle gravité.

Ainsi que nous le rappelions au début de ce travail, chez 146 enfants n'ayant aucune cardiopathie ancienne une détermination cardiaque est apparue au cours de la crise rhumatismale et a persisté au-delà de 6 mois dans 1/3 des cas, sous traitement salicylé et hormonal. Sur nos 62 observations ayant également un cœur indemne avant la poussée rhumatismale qui les a amenés dans le Service, 13 seulement conservent des signes cardiaques au-delà de 6 mois, soit un peu plus du 1/5 des cas.

EN CONCLUSION, nos résultats ne sont pas absolus ; mais il en est de même avec les autres anti-inflammatoires ; ce qui compte sans doute avant tout c'est la précocité du traitement, peut-être plus importante à notre avis que le choix du médicament.

Soulignons enfin, le fait remarquable qu'*il n'est jamais apparu de localisation cardiaque durable sous phénylbutazone*, alors que l'enquête de l'Institut National d'Hygiène évalue respectivement à un tiers et à un quart des cas le pourcentage des localisations cardiaques apparues sous salicylate et sous traitement hormonal, et que nombre de celles-ci ont persisté (*).

Il n'est pas davantage apparu de signes cardiaques nouveaux à échéance lointaine.

Évolution des signes biologiques : Afin de saisir d'aussi près que possible l'évolution de tous les signes biologiques non seulement nous avons pratiqué à intervalles rapprochés des bilans rhumatismaux très complets dont le détail a été donné plus haut, mais l'ensemble de ces résultats a été consigné pour chaque observation sur un tableau spécial qui a servi ensuite pour chaque cas particulier à l'établissement de courbes telles que celles présentées hors texte.

Ces courbes ont été construites au moyen d'une cotation permettant de rendre sinon superposables, du moins directement comparables, les résultats de chacun des tests de l'évolutivité inflammatoire. Le barème de cette cotation est donné dans le tableau VII.

(*) Il convient de remarquer qu'aucun traitement antibiotique systématique n'était de règle dans ces cas.

TABLEAU VII

Examens biologiques

Cotation en ordonnée avec les chiffres 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5.

0	V.S. 1 ^{re} heure	=	10 mm	1	V.S. 1 ^{re} heure	=	25 mm
	Fibrine	=	4 g		Fibrine	=	4,5 g
	Haptoglobine	=	1,2		Haptoglobine	=	2
	A.S.L.O.	=	200		A.S.L.O.	=	300
	Tracé électrophorétique	=	Normal		Electrophorèse	$\alpha = \pm$ $\gamma = \pm$	
	Kunkel-zinc	=	0,15		Kunkel-zinc	=	0,2
	Wunderly	=	Négatif		Wunderly	=	$\pm$
2	V.S. 1 ^{re} heure	=	40 mm	3	V.S. 1 ^{re} heure	=	60 mm
	Fibrine	=	5 g		Fibrine	=	6 g
	Haptoglobine	=	3		Haptoglobine	=	5
	A.S.L.O.	=	500		A.S.L.O.	=	750
	Electrophorèse	$\alpha = + \text{ et } \pm$ $\gamma = +$			Electrophorèse	$\alpha = ++$ $\gamma = + \pm$	
	Kunkel-zinc	=	0,3		Kunkel-zinc	=	0,4
	Wunderly	=	+		Wunderly	=	$+ \pm$
4	V.S. 1 ^{re} heure	=	80 mm		V.S. 1 ^{re} heure	=	100 mm
	Fibrine	=	8 g		Fibrine	=	10 g
	Haptoglobine	=	7,5		Haptoglobine	=	10
	A.S.L.O.	=	960		A.S.L.O.	=	1.200
	Electrophorèse	$\alpha = ++ \pm$ $\gamma = ++$			Electrophorèse	$\alpha = +++$ $\gamma = +++$	
	Kunkel-zinc	=	0,5		Kunkel-zinc	=	0,6
	Wunderly	=	++		Wunderly	=	+++

L'étude des quelques 3.000 examens de laboratoire recueillis, dont certains comme la numération ou l'électrophorèse fournissent chacun 4 à 5 données numériques différentes, mériterait une exploitation statistique qui ne peut être envisagée qu'avec des moyens mécanographiques. Nous espérons la voir se réaliser bientôt. Néanmoins une étude détaillée des tableaux et des courbes montre, et nous y reviendrons, que l'évolution, dans l'ensemble parallèle, des divers signes biologiques, présente aussi quelques différences. Certaines de ces différences sont significatives, mais d'autres sont discordantes et peuvent résulter d'erreurs de technique ou plus simplement encore du manque de spé-

cificité de tous ces tests vis-à-vis de l'activité inflammatoire qu'ils explorent. Aussi avons-nous pensé qu'il était licite d'envisager tout d'abord *un délai moyen de normalisation biologique* qui mette en rapport les unes avec les autres les indications fournies par chaque examen pris isolément. Cette manière de faire correspond d'ailleurs à l'utilisation qui en est faite en clinique et simplifie l'exposé.

Nous calculons ce délai moyen de normalisation biologique en faisant la moyenne des temps nécessaires pour obtenir une vitesse de sédimentation inférieure à 10 mm pour la première heure, une fibrine inférieure à 4 g, un indice d'haptoglobine inférieur à 1,2 et un retour à la normale du tracé électrophorétique en ce qui concerne l' α_2 -protéine.

SUR 53 CAS DE R.A.A. DE PRIMO-INVASION :

— 43 observations ont une évolution biologique favorable : la normalisation demande *un peu moins de quatre semaines* ; entre trois et cinq semaines dans 72 % des cas ; chiffres extrêmes : une semaine et demie et huit semaines et demie.

— 8 études biologiques ne montrent pas un résultat complet, mais sont déjà très améliorées au bout de deux à trois semaines.

— 2 cas, enfin (*obs.* 52 et 68) n'ont pas vu leurs signes biologiques influencés par la phénylbutazone et un SSA 1-2 est même apparu dans ces conditions (*obs.* 52). Comme nous l'avons déjà indiqué, ce dernier n'a cependant pas persisté.

Il n'y a donc eu que 2 échecs biologiques complets sur les 53 primo-invasions envisagées.

Sur l'ensemble des 53 observations, six fois nous avons remarqué une réascension de la vitesse de sédimentation : 4 fois il s'agissait d'un décalage minime qui n'a pas influencé les délais de normalisation ; nous n'en tiendrons plus compte dans la suite de cet exposé. Dans les 2 autres cas (*obs.* 48 et 56) il s'est agi d'un phénomène plus durable et plus important : nous y reviendrons.

SUR 13 CAS VUS POUR LA PREMIERE FOIS EN TANT QUE RECHUTE DE R.A.A. :

— 10 observations ont une évolution biologique favorable : la normalisation demande *un peu moins de 5 semaines* ; entre quatre et six semaines dans 70 % des cas ; chiffres extrêmes : 2 semaines et demie et sept semaines.

— 2 études biologiques montrent des résultats incomplets, mais déjà relativement améliorés au bout de 3 et 5 semaines.

— 1 observation enfin, n'a pu être interprétée en raison de la discrétion des signes initiaux.

Sur ces 13 malades nous avons également constaté des réascensions de la vitesse de sédimentation. Une fois cette réascension était minime ; deux fois elle était plus importante (*obs.* 32 et 39). Les délais de normalisation biologique n'ont pas été influencés.

AU TOTAL : SUR 66 cas de maladie de Bouillaud :

— 53 malades ont eu leurs signes biologiques normalisés par la phénylbutazone en 4 à 5 semaines, soit 80 % des cas ;

— 10 résultats n'ont pas été complets soit que le traitement ait été involontairement écourté, soit que l'évolutivité inflammatoire appréciée par l'un ou l'autre des examens biologiques ne se soit pas laissée entièrement réduire par la phénylbutazone. L'ensemble de leurs épreuves était cependant déjà très amélioré au bout de 2 à 5 semaines. Tout au plus pourrait-on parler dans ces cas d'échecs biologiques partiels ou dissociés avec toutefois les réserves que nous avons indiquées plus haut sur la discordance possible entre les différentes techniques ;

— 2 observations ont été des échecs biologiques complets :

· 1 cas, enfin, n'a pu être interprété.

La normalisation semble avoir été plus lente (près de 5 semaines) pour les rechutes que pour les primo-invasions (moins de 4 semaines).

Nous avons essayé de trouver une relation entre la date de début du traitement et le délai nécessaire pour obtenir la normalisation biologique ; pour cela nous avons déterminé dans chacun des groupes A, B, C, D le délai moyen de normalisation. Celui-ci augmente régulièrement mais d'une façon non significative en allant du groupe A au groupe C. Il s'abaisse au contraire à moins de 3 semaines dans le groupe D. Ce résultat surprenant s'explique parfaitement si l'on considère que presque tous les enfants de ce groupe ont déjà reçu un traitement en ville et que les deux enfants qui ont reçu de la phénylbutazone d'emblée se sont normalisés en 3 et 4 semaines.

Nous ne devons cependant pas nous dissimuler que le génie inflammatoire de la maladie assigne une certaine durée, d'ailleurs variable suivant chaque cas particulier, à l'onde évolutive qu'apprécient les signes biologiques. Ceux-ci tendent spontanément vers la normalisation. Si l'action du traitement anti-inflammatoire précocement établi sera qualifiée de brillante, même si le retour à la normale demande un certain temps, il n'en va pas de même de son activité terminale sur une poussée presque éteinte et qui peut être réduite en quelques jours.

L'ÉTUDE SÉPARÉE DE L'ÉVOLUTION DE CHACUN DES SIGNES BIOLOGIQUES présente également un grand intérêt.

Nous ne faisons que citer le rapide retour à la normale de l'équilibre leucocytaire.

Dans l'ensemble, la vitesse de sédimentation et la fibrine baissent parallèlement, la fibrine volontiers la première et, dans ce cas, reste au-dessous de la normale quelques semaines.

Ainsi que nous l'avons déjà dit, on peut voir la vitesse de sédimentation rester élevée un certain temps (3 cas) et surtout remonter secondairement (4 cas où la vitesse de sédimentation remonte isolée, 3 cas où elle remonte dans le cadre d'un échec biologique plus ou moins complet) (obs. 52, 64 et 68). C'est ce qui explique sans doute que les premières publications (67) avaient pu mentionner que la phénylbutazone n'influait pas la vitesse de sédimentation. Nous avons nous-mêmes parfois manifesté une certaine impatience dans des cas de ce genre et changé à tort de médicament. Néanmoins il convient de souligner que dans 82 % des cas, la vitesse de sédimentation revient régulièrement au-dessous de 10 mm dans un délai de quatre semaines environ.

L'indice d'haptoglobine diminue toujours avec beaucoup de régularité, mais dans des délais sensiblement plus longs, de l'ordre de cinq semaines.

Grâce au concours de CL. POLONOVSKI, puis de Mme SARFATI, les modifications de l'électrophorèse ont fait l'objet d'une étude attentive à l'aide d'une cotation semi-quantitative qui permet des constatations très intéressantes au cours de l'évolution : si les α_2 -globulines baissent régulièrement et, dans l'ensemble, parallèlement à l'indice d'haptoglobine, les γ -globulines dessinent très souvent une courbe d'abord ascendante puis en plateau, enfin lentement descendante, à peu près parallèle aux taux des A.S.L.O. Cette évolution se retrouve dans les trois quarts des cas traités par la phénylbutazone.

EN CONCLUSION, l'évolution des signes biologiques sous phénylbutazone est favorable chez la plupart des malades. Avant de la mettre en regard de celle observée avec les autres anti-inflammatoires nous pensons qu'il est indispensable d'essayer de comprendre le mécanisme des échecs constatés et d'envisager le problème du rebond qui nous paraissent indissolublement liés aux difficultés éprouvées par l'organisme pour retrouver son équilibre biologique.

Nous pouvons déjà cependant remarquer que si l'amélioration biologique sous phénylbutazone se fait d'une manière progressive et avec une régularité généralement frappante, elle revêt pour chaque examen une physionomie qui lui est propre.

Aucun des ces tests n'est spécifique du potentiel évolutif de la maladie de Bouillaud et on ne saurait se baser pour fixer la durée du traitement sur l'amélioration ou sur la perturbation persistante de l'un d'entre eux. Leur groupement a certainement une valeur indicative plus grande ; c'est pourquoi nous avons envisagé d'abord un délai moyen de normalisation des différents signes biologiques chez nos malades

traités par la phénylbutazone. Cependant, ce renseignement n'est pas absolu et l'expérience nous a montré qu'il n'y avait aucun avantage à écourter ou à allonger trop la durée du traitement. Dans le premier cas, on s'expose à une reprise évolutive, dans le second, on ne parvient pas à accélérer le retour à la normale des tests perturbés et l'on risque des incidents ou des accidents toxiques que nous envisagerons plus loin.

★ ★

Les échecs : Mais auparavant, nous voudrions regrouper d'une manière plus synthétique les cas où l'action du médicament a été en défaut sur la fièvre, les signes articulaires, les signes cardiaques ou encore les signes biologiques.

On sait déjà que 3 de nos malades ont présenté une reprise de la fièvre avec de nouvelles arthralgies et une réascension des signes biologiques (*obs.* 19, 40 et 45). Il s'agit là de reprises évolutives de la maladie au cours ou au décours du traitement ; l'une a motivé un changement de thérapeutique (aspirine), les deux autres ont été maintenues ou remises à la phénylbutazone. Les 3 ont guéri sans difficulté. Chez un autre enfant un SSA 1-2 a été découvert à la quatrième semaine du traitement tandis que les signes biologiques incomplètement réduits dès le début esquissaient une remontée. Il s'agit également d'une reprise de la maladie et la phénylbutazone a été abandonnée pour la Delta Cortisone.

Il n'est pas sans intérêt de signaler que sur ces 4 reprises, les 3 premières concernaient des enfants ayant déjà eu de nombreuses poussées de R.A.A. dans leurs antécédents. Les observations 40 et 45 ont évolué sur un mode particulièrement fruste et traînant et leur évolution prolongée est à rapprocher du cas d'un enfant ayant également présenté, à l'occasion d'une rechute de rhumatisme articulaire aigu, une forme de rhumatisme d'allure subaiguë et sans localisation cardiaque qui toujours bien influencé par la phénylbutazone ou par la cortisone, reprenait dès que l'on abandonnait le traitement (*obs.* 38). L'évolution de ce cas s'est étalée sur près d'une année et pose, nous l'avons dit, le problème des frontières du R.A.A., des rhumatismes dits inflammatoires subaigus et des formes de passage qui conduisent au rhumatisme inflammatoire chronique type Still où l'action de la phénylbutazone nous a parue décevante.

Nous opposerions volontiers aux 5 cas précédents qui sont des véritables échecs de la thérapeutique liés, soit à l'insuffisance de celle-ci, soit au caractère évolutif propre de la maladie, les cas où une reprise isolée des douleurs ou des signes biologiques a été observée.

Nous avons vu lors de l'étude analytique que des douleurs minimes se sont produites 2 fois sous traitement en l'absence de fièvre et sans

que l'on puisse parler à leur propos de reprise de la maladie (*obs.* 57 et 64).

Nous avons déjà signalé que la vitesse de sédimentation avait pu rester élevée un certain temps (*obs.* 10, 20 et 24) et surtout remonter secondairement 4 fois isolément (*obs.* 32, 39, 48 et 56), 3 autres fois dans le cadre d'une inefficacité plus ou moins complète sur les signes biologiques (*obs.* 52, 64 et 68).

L'un des deux cas comportant des douleurs sous traitement figure parmi ceux dont les signes biologiques ont montré une sensibilité incomplète et dissociée au traitement avec en particulier une réascension de la vitesse de sédimentation.

Nous ne pensons pas qu'il s'agisse là d'échecs même partiels au traitement de la maladie de Bouillaud par la phénylbutazone, mais simplement de modalités évolutives diverses devant lesquelles un changement de thérapeutique ne nous paraît plus justifié aujourd'hui.

Le rebond : Ce problème a particulièrement retenu notre attention. L'arrêt du traitement par la phénylbutazone n'a entraîné que 5 fois dans nos 69 observations un discret rebond marqué par un léger ressaut thermique et par une élévation très modérée des signes biologiques en particulier de la vitesse de sédimentation.

Si l'on accepte comme rebond les cas où seule une discrète et transitoire élévation de la vitesse de sédimentation ou de l'indice d'haptoglobine s'est produite, il convient d'ajouter 3 autres cas aux précédents. Quoiqu'il en soit jamais ces rebonds n'ont eu par leur importance la valeur d'une reprise de la maladie et seraient passés inaperçus sans une surveillance rigoureuse. Cela est sans rapport avec ce que l'on observe après l'arrêt du traitement hormonal.

TOXICITÉ ET TOLÉRANCE

Informés de la toxicité de la phénylbutazone par les nombreuses publications de langue anglaise (92) (93) et française (87) (94), redoutant les agranulocytoses, les œdèmes pyrazoliques, les hémorragies digestives (82) à (86) dont nous avons rappelé plus haut la publication, nous craignons de voir notre série de cas émaillée de sérieux accidents d'intolérance. Notre inquiétude s'est rapidement dissipée devant une tolérance, à la vérité assez rassurante, en regard de la gravité et de la fréquence des accidents publiés chez les adultes par les autres auteurs.

En effet, nous n'avons observé la plupart du temps que des *incidents minimes* n'empêchant pas la poursuite du traitement.

Deux fois seulement se sont présentés des *accidents* un peu plus importants : une épistaxis assez abondante (*obs.* 25) et une hématomèse associée à une hématurie (*obs.* 19).

Ce sont, en effet, les *accidents hémorragiques* qui sont de loin les plus fréquents. Voici le détail des faits relevés dans ce domaine :

- 5 épistaxis dans lesquelles le rôle de la phénylbutazone apparaît discutable (traumatisme, maladies infectieuses, etc.),
- 12 épistaxis plus certaines mais minimes, sauf 1 qui fût assez importante,
- 1 hématomèse douteuse accompagnant des efforts de vomissements dus à une potion mal préparée,
- 1 hématomèse de petite importance, mais certaine,
- 1 hématurie franche accompagnant l'hématomèse dont il vient d'être question,
- 4 rectorragies minimes ; nous les avons suivies par rectoscopie et recherche du sang dans les selles. Elles n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement et se sont améliorées malgré la poursuite de la phénylbutazone.

Nous avons examiné la crase sanguine dans tous les cas où des accidents hémorragiques se sont produits et systématiquement dans 20 observations. Nous n'avons jamais rien relevé d'anormal si ce n'est 2 temps de saignement transitoirement allongés, 1 temps de saignement

anormal tout au long de l'évolution et deux épreuves de la ventouse de Lavolley transitoirement positives, tandis qu'une autre devenait et restait positive.

Le mécanisme des hémorragies digestives a été étudié sous la direction de notre maître P. HILLEMAND. Leur origine est double : les unes semblent secondaires à une épithéliite érosive vraisemblablement toxique par élimination locale du produit ou de ses métabolites ; dans cette hypothèse une posologie modérée et bien conduite devrait diminuer sérieusement les risques d'accidents, nous y reviendrons. Les autres sont en rapport avec une vaso-dilatation de la sous-muqueuse : son association possible à une mégasplanchnie digestive et sa diffusion au niveau du grêle et du côlon permettent de la rattacher à une irritation neurovégétative (95).

Notons que ces accidents peuvent survenir après l'arrêt de la phénylbutazone. L'élimination en est très lente et se prolonge plusieurs jours.

Les autres accidents paraissent beaucoup plus rares et encore moins préoccupants. Nous relevons 5 *leucogranulopénies* modérées et 4 *érythèmes passagers*. Nous n'avons jamais observé d'agranulocytoses.

Les signes rénaux observés au cours de la maladie de Bouillaud traitée par la phénylbutazone méritent une place à part tant par leur relative fréquence que par les intéressants problèmes qu'ils soulèvent.

Dans notre série de cas, sur 69 malades :

— 9 fois l'urée sanguine s'est élevée au-dessus de 0,50 g. atteignant dans 1 cas 1,27 g. (*obs.* 40). Elle s'est toujours remarquablement abaissée en quelques jours malgré la poursuite du traitement.

— 1 fois a été constatée une albuminurie transitoire.

Plus intéressant encore est le contrôle du débit d'Addis :

— 16 fois il a montré des taux supérieurs à la normale qui invariablement se sont améliorés sous traitement. Parmi ces 16 cas citons particulièrement les observations 36, 40 et 41 qui ont présenté respectivement les chiffres initiaux de : 51.320, 174.500 et 43.100 H/m.

Ces taux élevés d'hématies-minute existent avant toute administration de phénylbutazone et le traitement ne fait que les améliorer. La fièvre ou peut-être la maladie de Bouillaud elle-même (1) (96) suffisent sans doute à les expliquer.

Quant à l'azotémie, elle augmente secondairement à l'institution du traitement, mais diminue rapidement malgré la poursuite de celui-ci.

Contrairement à ce qui a été constaté par d'autres auteurs (97), les épreuves rénales n'ont pas été perturbées chez nos 9 enfants qui ont présenté cette élévation transitoire de l'urée sanguine.

Nous avons été étonnés de ne jamais observer d'œdèmes pyrazo-liqués. Sans doute cela est dû pour une grande part au régime déchloruré sodique auquel ont été soumis nos malades. Si le mécanisme de la rétention hydro-électrolytique au cours du traitement par la phénylbutazone a été bien étudié, notamment en Suisse (98) (99) (100) (101), celui de la production de ces azotémies transitoires est moins bien connu. Il n'est pas exclu que la modification de la résorption tubulaire des électrolytes d'une part, et que le régime déchloruré strict d'autre part, ne jouent un rôle dans la genèse de cette curieuse constatation.

Nous avons cherché à établir une relation entre la posologie employée et la survenue de ces divers accidents. Dans les trois cas où notre posologie a été plus élevée que celle de notre schéma de traitement indiqué plus haut, 2 fois des accidents sont survenus et parmi eux l'épistaxis assez importante déjà relatée. Ceci confirme l'opinion de ENA BRUCK, MICHAEL E. FEARNLEY et I. MEANOCK (88) sur le danger qu'il y a à dépasser trop nettement le taux de 10 mg. pour 100 cm³ de sang, et ceci, d'ailleurs, sans aucune utilité pour la thérapeutique.

Insistons, pour terminer, sur la bénignité de ces accidents de la phénylbutazone chez l'enfant qui n'ont aucune commune mesure avec ceux observés chez l'adulte, ou sous traitement hormonal.

En ce qui concerne ces derniers les incidents tels que l'aspect arrondi du visage, l'acné, l'hirsutisme, les vergetures, la prise de poids, la distension abdominale et les accidents graves tels que la stéatose hépatique (102) (103), le risque d'infections intercurrentes (104), l'hypertension artérielle, l'œdème périphérique pulmonaire et cérébral (105) avec tendance aux crises convulsives (106) et les troubles psychiques graves, sont signalés chez différents auteurs français (19) (107) (108). On trouvera une étude statistique détaillée portant sur 69 cas chez T. N. HARRIS (30).

Nous avons été vite rassurés sur l'innocuité d'une utilisation large de la phénylbutazone *chez l'enfant*. La plupart des incidents ou accidents qu'elle entraîne permettent sans danger la poursuite du traitement. Finalement, ils ne sont ni plus graves, ni plus fréquents que ceux observés sous corticothérapie.

LA PLACE DE LA PHÉNYLBUTAZONE DANS LE TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE DE BOUILLAUD

Aucun traitement n'a pu jusqu'à ce jour guérir le R.A.A. d'une façon simple, constante et définitive. Admettre cette possibilité dans l'état actuel de nos connaissances, c'est croire que nous possédons la clé du problème pathogénique de la maladie de Bouillaud.

Allergie, maladie du collagène, immuno-pathologie, chaque jour notre connaissance de cette mystérieuse maladie devient plus subtile et cependant le mécanisme intime nous en échappe encore.

Un fait cependant n'est plus discuté : c'est le streptocoque β -hémolytique du groupe A qui met en branle cette longue chaîne de réactions tissulaires et déclanche le R.A.A.

A défaut de pouvoir offrir à nos malades un traitement aussi simplement et définitivement efficace que quelques comprimés de rubiazol ou quelques unités de pénicilline dans l'érysipèle ou la scarlatine, nous ne possédons que deux laborieux moyens d'action :

- un traitement que nous appellerons *symptomatique* parce que s'il inhibe les *mécanismes de l'inflammation*, il agit en des points qui nous sont encore inconnus.
- un *mur* contre l'infection streptococcique réalisé par les antibiotiques, et que l'apparition des pénicillines long-retard permet de poursuivre plus aisément de manière continue et prolongée (36) (37) (38) (39).

*
**

L'efficacité de la phénylbutazone lui permet-elle de prendre place dans cette conception thérapeutique ?

Certes il y a des *échecs notamment biologiques*, mais ceux-ci sont liés principalement au caractère évolutif de certains rhumatismes d'allure subaiguë et nous avons eu plusieurs occasions de constater

que ces échecs étaient communs à la phénylbutazone et au traitement hormonal.

On ne peut pas voir, selon nous, dans la rapidité d'action du traitement hormonal sur les signes biologiques une supériorité : il s'agit certainement d'une action artificielle liée aux perturbations métaboliques que les hormones entraînent en particulier dans la répartition des protides sanguins.

Certains auteurs (19) (109) suggèrent même que c'est dans cette tendance évolutive masquée par les hormones, qu'il faut voir l'explication du rebond.

Moins brutale, au contraire, mais aussi moins artificielle et plus régulière, l'évolution biologique sous phénylbutazone aboutit à une normalisation en moins de 4 à 5 semaines. Le pronostic de l'évolutivité inflammatoire est plus facile à établir au cours de cette amélioration progressive des signes biologiques.

L'action sur les signes cardiaques qui est le point crucial où se juge toute thérapeutique anti-rhumatismale, ne le cède en rien à ce que permet d'espérer le traitement hormonal.

En effet, les résultats dans un *avenir assez proche* dépendent, nous l'avons dit, plus de la précocité du traitement que du choix du médicament.

A ce propos nous pensons que R. DEBRÉ et coll. ont eu parfaitement raison d'insister sur le caractère *d'urgence* que prend désormais le traitement de la maladie de Bouillaud (19) (110) (111).

Sans vouloir à notre tour réunir, comme l'ont fait magistralement ces auteurs, les éléments du diagnostic précoce du R.A.A., insistons toutefois sur l'extrême fréquence dans les antécédents immédiats de nos malades de signes digestifs (*) et d'une période d'asthénie avec pâleur, myalgies ou arthralgies discrètes à la fatigue.

Quant à l'avenir lointain ce n'est plus une question de traitement anti-inflammatoire mais de traitement prophylactique.

Quoiqu'il en soit, nous devons reconnaître l'insuffisance de nos moyens d'action sur les signes cardiaques : elle est liée pour une grande part, sans doute, à l'extrême précocité et à l'insidiosité des lésions cardiaques à leur début, d'où leur méconnaissance possible.

Cependant nos résultats d'ensemble sont supérieurs à ceux que l'on obtient avec les autres anti-inflammatoires.

Bien que nous ayons eu le souci de rapporter avec toute la rigueur possible les observations qui font l'objet de ce travail et que nous ayons

(*) Notons en particulier des douleurs abdominales (26 fois) ; deux de nos malades ont été opérés pour une appendicite supposée et un troisième avait été hospitalisé en chirurgie pour la même raison.

conduit aussi loin que nos moyens nous le permettaient l'exploitation statistique des résultats, nous ne voudrions nullement engager des comparaisons chiffrées (*). En effet, d'une part nous nous joignons aux voix autorisées qui ont émis des réserves sur la fausse apparence de vérité qui résulte des enquêtes assignant pour les besoins de la statistique une dose standard au traitement de chaque cas particulier sans se soucier d'ailleurs de sa précocité. D'autre part, nous n'avons pas cru pouvoir priver certains enfants de phénylbutazone en laissant le hasard constituer une série témoin comparable à celle de nos malades traités. Qu'il nous soit permis cependant de souligner qu'après un recul de 6 mois à trois ans nous ne trouvons plus, sur l'ensemble de nos 62 malades — n'ayant aucune cardiopathie ancienne — qu'un cinquième environ de séquelles valvulaires, malgré la gravité parfois exceptionnelle des signes cardiaques à l'entrée.

De plus, *il n'est pratiquement jamais apparu* de signes cardiaques nouveaux, mis à part ceux qui ont été constatés quelques jours seulement après la mise en œuvre du traitement et qui appellent les réserves que nous avons déjà formulées.

En tout cas, *il n'est jamais apparu de localisations cardiaques durables* ni sous phénylbutazone ni à échéance lointaine.

★★

Mais ces résultats satisfaisants n'ont pas été obtenus par la phénylbutazone seule. Pour l'interprétation de l'évolution finalement favorable des formes subaiguës auxquelles nous faisons allusion à propos des échecs biologiques et surtout pour l'évaluation des résultats éloignés sur les signes cardiaques, il faut, évidemment tenir compte du traitement prophylactique.

A ce sujet, nous avons pour notre part renoncé depuis longtemps aux petites cures discontinues d'aspirine ou de salicylate et nous ne concevons plus cette prophylaxie que comme une antibiothérapie au long cours (39).

Si nos malades ont été en effet à l'abri de toute « rechute streptococcique », *certaines évolutions subaiguës, émaillées de reprises évolutives sans intervention spécifique*, particulièrement fréquentes dans les rhumatismes *vieillis* et *incrustés*, nous montrent avec quelle difficulté l'organisme retrouve parfois son équilibre biologique malgré certaines apparences cliniques. C'est sans doute dans cette phase critique, ayant duré plusieurs mois dans une de nos observations, qu'un traite-

(*) D'autant qu'aucun traitement antibiotique systématique n'était de règle dans les séries traitées par les salicylés ou les hormones, et que nous avons prises pour point de comparaison, parce qu'étudiées par les mêmes méthodes elles étaient les plus proches de nous.

ment anti-inflammatoire prolongé ou un repos assez longtemps poursuivi pourraient favoriser la guérison.

Aussi malgré certaines publications (30) (40) (41), pouvant faire espérer qu'un jour prochain nous pourrions nous dispenser du traitement anti-inflammatoire, nous le croyons au contraire indispensable. La pénicilline seule a d'ailleurs été déjà employée (112) (113) il y a fort longtemps et cet essai s'est soldé par un échec.

De sorte qu'en l'absence d'une thérapeutique plus finement pathogénique, nous ne voyons pas pour le moment le moyen d'employer isolément le traitement antibiotique prolongé ou le traitement anti-inflammatoire. Encore une fois, l'un ne va pas sans l'autre (39).

Pour terminer, nous insisterons sur un avantage pratique énorme qui, dans ce concert thérapeutique obligé, nous paraît devoir faire préférer la phénylbutazone au traitement hormonal : c'est l'absence de rebond.

Dans l'enquête de l'Institut National d'Hygiène (2) sur 79 malades, 30 % seulement des sujets conservent une vitesse de sédimentation normale après l'arrêt du traitement hormonal. Mais ce rebond prend parfois une importance plus grande, s'accompagnant de fièvre, de douleurs articulaires et de modifications sthétacoustiques, de tachycardie. Il a alors la valeur d'une véritable reprise de la maladie. Dans ces conditions, J. CHAPTAL estime sa fréquence à 25 % (76), HARRIS à 36 % (30).

De toute façon on conçoit les problèmes diagnostiques difficiles que ce rebond soulève surtout dans les formes subaiguës.

Un traitement particulier est souvent nécessaire : salicylés, hormones, phénylbutazone pour certains. Il prolonge les délais d'hospitalisation.

Or, nous le répétons, après phénylbutazone ce rebond est minime et exceptionnel.

OBSERVATIONS

De préférence à la publication de quelques observations nous pensons qu'il est plus intéressant de reproduire intégralement le tableau à entrées multiples que nous avons réalisé pour permettre les calculs statistiques. Ce tableau fournit pour chaque observation 34 données élémentaires qui en constituent l'essentiel.

Nous présentons également, sous forme de diagrammes, quatre exemples d'évolution biologique favorable, deux exemples d'évolution biologique plus lente ou plus complexe formant transition entre les types précédents et un échec biologique complet de la phénylbutazone. Enfin, à la suite d'un échec du traitement hormonal, un cas plus sensible à la phénylbutazone illustrera comment ces deux thérapeutiques peuvent éventuellement se compléter l'une l'autre dans leurs insuffisances.

NOMS & Prénoms	Diagnostic	Délai d'obs. (mois)	poids Kg.	Dose jour. mgr	Durée du 1 ^{er} jours	Dose totale gr.	Précocité du traitement (jours)	Emblée P. B. ou non	Action sur la fièvre (jours)	Action sur les signes articulaires (jours)	ACTION sur les SIGNES CARDIAQUES					ACTION sur les SIGNES BIOLOGIQUES					
											Avant	Pend.	Sortie	Diagnostic	Avenir	V. S.	F.	H.	Electro- phorise	α 2	γ
1 ALL... Patrick	R. A. A. lèvre erisée	30	18,3	200	15	3	8	+	imposs. à déterminer	imposs. à déterminer	SS1	SS2	SS1	endocardite ?	N ¹	inc. 3 S	3 S	?	inc. 3 S		0
2 AMA... Joseph	lèvre	18	32,5	300	31	9,30	8	+	impossible	impossible	SS1	SS2	SS2	endocardite +	?	4 S	4 S	4 S	4 S		0
3 BAG... Michel	R. A. A. rechute	23	20,6	125	36	4,50	8	Sal. 8 j.	impossible	immédiate	SS1	SS2	SS1	endocardite ?	N ¹	4 S	6 S	4 S	0		0
4 BAL... Jacques	lèvre	16	39,8	350	27	9,45	3	+	1 j.	impossible	SS2	SS1	SS0	endocardite ?	N ¹	10 j. mais reste inst.	10 j. mais reste inst.	4 S	0		
5 BAP... Etienne	lèvre	13	25,5	200	46	9,20	15	+	impossible	impossible	SS2	SS2	SS2	endocardite +	SS2	4 S	4 S	3 S	5 S	4 S	
6 BAT... Fernande	lèvre	18	32	300	17	5,10	3	+	3 j.	2 j.	SS1	SS1	SS0	endocardite ?	N ¹	4 S	4 S	inc. 3 S	5 S		0
7 BES... Genevieve	lèvre	18	?	250	22	5,50	6	+	impossible	immédiate	SS2	SS2	SS2	endocardite +	SS2	3 S	2 S	2 S	4 S inc.		0
8 BET... Gérard	lèvre	6	31	300	26	7,80	7	+	2 j.	2 j.	SS2	SS2 SD2	SS2 SD2	endocardite + le SS2, ancien est 1 coarct.	SS2 SD1	3 S	2 S	4 S	inc. 4 S		0
9 BIL... Richard	lèvre	32.	?	200	20	4	8	+	impossible	impossible	SS1	SS0	SS0	endocardite ??	?	3 S	?	?	?	?	?
10 de B... Hélène	lèvre	7	29,9	300	21	6,90	11	salic. 2 g. x 8 j.	impossible	impossible	0	0	0	néant	N ¹	8 S	8 S	1 S	2 S	3 S	
11 BEU... Max	lèvre	6,5	25,7	250	31	7,25	12	+	immédiate	immédiate	0	SS1	0	endocardite ??	N ¹	6 S	4 S	7 S	inc. 4 S		0
12 BUL... Marcel	lèvre	25	46,4	300	28	8,40	17	Salic. doses faibles 2 ou 3 j.	impossible	immédiate	0	SS1 ?	0	souffle anorganique	N ¹	3 S	2 S	inc. 2 S	impos.		0
13 COU... Mireille	lèvre	23	21,7	200	29	5,80	39	Salic. puis cortis. 12 j. 200 mg. puis 1/2	impossible	impossible	0	0	0	néant	N ¹	9 j.	impos- sible	impos- sible	4 S	34 S	
14 CUJ... Pierre	lèvre	15	20,8	200	26	5,20	5	+	impossible	impossible	0	0	0	néant	N ¹	4 S	3 S	4 S	4 S		0

Echecs techniques	Echecs biologiques	Rebond	ACCIDENTS Description	T. S.	Ventouse	Hém. min.	Urév	A. S. T. O.		Traitement prophylactique	Anti-inflamma- toires employés après la B. P.	OBSERVATIONS
								400	200			
0	0	0	2 hématembèses après arrêt de la P. B. à cause d'une po- tion mal préparée, de fait disparition par suppression de ladite potion.	N ¹	?	?	N ¹	10 Mai	14 Mai	Tt. prophyl. rég. suivi	Gentisate	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	?	?	ne suit pas le Tt. prophylactique		
0	0	minime	0	?	?	?	N ¹	4	0	Tt. prophylacti- que rég. suivi.		
0	petite réas- cension se- condaire de la V. S.	?	0	?	?	?	0,60	-	1	Tt. prophylacti- que rég. suivi.		
0	0	petit limite à l'hapt.	0	?	+ à pas étudié avant	5100 3555 sous Tt.	N ¹	4	9	Tt. prophylacti- que rég. suivi.		
0	0	0	épistaxis, leucopénie, à 2 400 (34 %) éruption ma- culeuse puis nouvelle épis- taxie	N ¹	+	?	N ¹	4 1/2	14	Tt. prophylacti- que rég. suivi.		
0	0	0	0	?	?	?	?	11		?		
0	0	0	0	> 10 ¹ transitoire non retrouvé	N ¹	2980 1860 sous Tt.	0,36 0,72 0,54 sous Tt.	3		Tt. prophylacti- que rég. suivi.		
0	0	?	0	?	?	?	N ¹	?	?	?		
0	V. S. station- naire à un taux moyen	0	0	N ¹	N ¹	3100 sous Tt.	N ¹	2 1/2		qq. irrégul.		
0	0	minime sur tp. & hapt.	filet de sang sur les selles épistaxis cédant sans arrêt du traitement	N ¹	N ¹	3100 1 sous Tt.	N ¹	2		suit Tt. prophyl- actique régul.		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	7 1/2	0	suit très rég. son traitement		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	4 1/2	9	suit très rég. son traitement		
0	0	0	épistaxis minimes ne se re- produisant pas sous poursui- te du Tt éruption maculeuse → arrêt	N ¹	N ¹	?	N ¹	1	10 1/2	suit régul. son Tt. sauf oracil- line		

NOMS & Prénoms	Diagnostic	Délai d'obs. (mois)	poids Kg.	Dose en g/l jour	Délai du 1 ^{er} jour	Dose totale g.	Précocité de traitement (jours)	Embryon P. B. ou non	Action sur la fév. (jours)	Action sur les signes artériels (jours)	ACTION sur les SIGNES CARDIAQUES				ACTION sur les SIGNES BIOLOGIQUES								
											Avant	Pens.	Sortie	Diagnostic	Avenir	V. S.	F.	H.	Electro- phorèse				
15 DA C... Jeanette	rechute	26	49,7	400	38	14,90	8	Salic. 3 ou 4 gr. j.	5 j.	impossible	All. P. R. pouls 113 V 1	P. R. ↓ nor- mal pouls 100 V 1	RMD 1 SS3 SD2 cardiopathie valv. ancienne signes de myocardite évolutive		SS3 SD2 RMD1 V0 1m	8 S	4 S	7 S	3 S	0			
16 DAN... Jean-Pierre	lère	21	21,9	200	37	7,40	3	+	4 j.	immédiate	SS1 P. R. V 1	SS2 P. R. N ¹ V 0	SS1 endomyocardite +		N ¹	5 S	2 S	5 S	inc. 5 S	inc. 5 S			
17 DAR... Marguerite	lère	6,5	25,7	250	21	5,25	6	Salic. 2 j. avant entrée	impossible	impossible	SS1	SS2	SS0	endocardite +		N ¹	2 S	2 S	4 S	4 S	0		
18 DUB... Gilbert	lère	9	26,4	400	24	9,60	19	+	impossible	impossible	0	SS1	SS1	endocardite ??		N ¹	4 S	4 S	6 S	4 S	4 S		
19 DUC... Emile	rechute	30	28,5	300	25	5,50	5	+	5 j.	2 j.	SS2	SS3	SS3	endocardite +		SS1	4 S	8 S	?	?	0		
20 DUL... Aimé	lère	31	24,9	200	18	3,60	4	+	5 j.	2 j.	SS1	SS1	SS1	endocardite ?		N ¹	inc. 2 S	inc. 1 S	?	?	?		
21 DUV... Daniel	rechute	26	24,8	200	34	6,80	11	Salic. 3 g. x 8 j.	6 j.	impossible	SS2	SS2	SS2	endocardite +		SS1-2	2 S	10 j.	impos- sible	4 S	4 S		
22 EYO... Daniel	lère	21	29,7	250	37	9,25	29	+	4 j.	immédiate	SS2	SS2	SS1	endocardite +		N ¹	8 S	6 S	6 S	0	0		
23 FEV... Danielle	Still	4		300	46	10,35	33	cortan. dégres. → échec févr. 57	impossible	incomplete en 7 j.	0	0	0	néant		N ¹	0	0	0	0	0		
24 FOU... Sylvaine	lère	12	20	200	28	5,60	5	+	4 j.	2 j.	SS2	SS1	SS2	endocardite +		SS2	0	3 S	?	0	0		
25 FRA... Jean	lère	30	21,4	300	25	7,50	3	+	3 j.	2 j.	poumon cardiaque se nettoie SS3 SD1 tachycardie			SS3 SD2	SS3 SD1	endomyocardite ++		SS1	3 S	2 S	?	7 S	7 S
26 GAS... Ginette	lère	29	33,4	300	22	6,60	5	+	2 j.	2 j.	SS2 P. R. /	SS1 P. R. nor- mal	SS1 varia- ble	endomyocardite +		N ¹	3 S	3 S	?	3 S	0		
27 GOU... Paul	lère	15	53,4	350	13	4,55	30	+	impossible	impossible	SS1 /	SS0	SS0	souffle anorganique		N ¹	2 S	0	inc. en 2 S	10 S	10 S		
28 HEL... Chantal	Still	22	23,7	300	32	9,60	290	Salic. nov. 56. cortan. d'éc. salic. depuis	0	9	SS1 P. R. /	SS1-2 P. R. nor- mal	SS1	endomyocardite +		appara- SS2 sous cortan	?	impos- sible	?	0	0		

Echecs cliniques	Echecs biologiques	Rebond	ACCIDENTS Description	F. S.	Ventouse	Hém./min.	Uricé	A. S. I. O.		Traitement prophylactique	Anti-inflammatoires employés après la S. P.	OBSERVATIONS
								400	200			
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	7	11 1/2	?	Aspirine	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	7	12	suit régulièrement son Tt		
0	0	0	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹			suit régulièrement son Tt		
par soufflé instable qui persistera pas	0	0	petite épistaxis	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	1	4	suit régulièrement son Tt		
bleurs et vive sous Tt		0	hématurie, granulo-cytaire discrète	N ¹	?	non faite - vraisemblablement élevée	N ¹		10	suit régulièrement son Tt	Gentisate puis aspirine	
0	V. S. reste élevée F. baisse un peu	?	épistaxis 3 j. après cessation de la P. B. à l'occasion d'un rhume	?	?	?	N ¹	12	12	suit rég. son Tt avec oraciline	Gentisate	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	12		suit régulièrement son Tt	Aspirine	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	6	6	suit régulièrement son Tt		
rise des leucocytes après élévation de la P. B.	remontée de la V. S. persistance des autres altérations	0	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	impossible		suit régulièrement son Tt	Cortisone	
0	V. S. efficacité inc. notamment sur la V. S. qui reste un peu élevée	0	2 épistaxis précédant respectivement la varicelle et épidémie	N ¹	N ¹	0.000 sous Tt entre 2 mal. infectieuses	N ¹	4	4	suit régulièrement son Tt	Cortancyl	
0	0	0	épistaxis importante → arrêt au Tt	N ¹	N ¹	?	N ¹	11 1/2	?	0	aspirine après quasi normalis	
0	0	?	0	?	?	?	N ¹	11	11	0	aspirine après normalisation	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	11 1/2	0		suit régulièrement son Tt	
re et douces sous traitement.	échec avec réascension de la V. S.	0	0	N ¹	N ¹	0.000 sous Tt	N ¹	4	?	suit très réguli. sans traitement	Cortancyl	

NOMS & Prénoms	Diagnostic	Déclat d'obs. (mois)	poids Kg.	Dose journal. mg.	Durée du 1 ^{er} jours	Dose totale B ¹ .	Précédent du traitement (jours)	Echelle P. B. ou non	Action sur la fièvre (jours)	Action sur les signes articul ⁸⁴ (jours)	ACTION sur les SIGNES CARDIAQUES				ACTION sur les SIGNES BIOLOGIQUES							
											Avant	Ponc.	Sortie	Diagnostic	Avenir	V. S.	F.	H.	Electro- phorase	α 2	son	
29 HEN... Christian	lèvre	21	18	200	33	6,60	17	+	impossible	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	5 S	3 S inst.	0	inc. en 5 S		inc. en 5 S	5 S
30 JAB... Françoise	lèvre	22	25,7	100	43	12	9	+	5	immédiate	0	SS1	SS1	endocardite ?	N ¹	6 S	3 S	inc. en 4 S	0	0	4 S	
31 JAC... Jeannine	lèvre	21	21,2	200	29	5,80	14		Salic osées faibles	impossible	SS1	SS1	SS0	endocardite ?	N ¹	2 S	1 S	inc. en 2 S	0	3 S	1 S	
32 JOF... Annick	rechute	25	23,2	200	60	12,50	5	+	4	immédiate	SS1	SS3	SS2	endocardite ancienne aggravée au début poussée	N ¹ SS1 varia.	2 S inst.	6 S	6 S	3 S	0	4 S	
33 JOU... Simone	lèvre	24	<u>45,2</u>	<u>300</u>	41	11,35	22	+	4	immédiate	SS1	SS0	SS1	endocardite	N ¹ SS1 variable	inc. en 7 S	inc. en 4 S	inc. en 2 S	inc. en 3 S	0	inc. en 4 S	
34 KAL... François	rechute	29	<u>30,3</u>	<u>200</u>	32	6,40	4		Salic o s. par j.	impossible	0	0	0	néant	N ¹	7 S	6 S	?	6 S	0	6 S	
35 KER... Jean Luc	lèvre	27	<u>15,4</u>	<u>200</u>	14	2,80	5	+	immédiate	2	SS3 foie ↗	SS3 foie ↗ SS1	SS0	endocardite ++	N ¹ SS1 variable	3 S	2 S	?	6 S	inc. en 6 S	inc. en 2 S	
36 LAL... Michèle	lèvre	27	17,7	150	10	1,50	8	+	1	2	SS2 V0	SS2 V2	SS2 V0	endocardite myocardite +	SS1	3 S	2 S	?	7 S	4 S	inc. en 10 S	
37 LAP... Guy	lèvre	15	25,7	250	24	6	11	+	4	immédiate	SS1	SS0	SS0	endocardite ?	N ¹	4 S	2 S	?	0	0	3 S	
38 LEA... Gérard	rechute	16	52,4	500	37	16,10	68		Cortan 10 puis 15 mg. pendant 15 j.	3	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	inc. en 3 S	inc. en 7 S	↗	inc. en 3 S	0	inc. en 3 S
39 LE B... Claudine	rechute	24	<u>37,8</u>	<u>300</u>	54	14,60	7	+	2	impossible	SS3 V2 P. R ↗	SS2 V0 P. R norm.	SS2 V0 P. R norm.	endomyocardite ++	SS1	10 j.	10 j.	5 S	↗	0	2 S	
40 LES... René	rechute	4	54,6	500	22	11	1	+	6	8	SS1 RM D1	SS1 RM D1	SS1 RM D1	cardiopathie val- vulaire ancienne		2 S	6 S	8 S	2 S	0	4 S	
41 LOC... Annie	lèvre	8	18,5	200	16	7,20	18	+	4	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	4 S	10 j.	11 S	11 S	0	7 S	
42 LOR... Daniel	rechute	17	31,6	300	20	6	10	+	impossible	impossible	SS1	SS2	SS1	cardiopath. valv. anc. peut-être traitée, aggravée lors de cet- te poussée	SS1	imp.	?	?			imp.	

Echecs cliniques	Echecs biologiques	Rebond	ACCIDENTS Description	T. S.	Ventouse	Hém/min.	Urée	A. S. L. O.		Traitement prophylactique	Anti-inflamma- toires employés après la B. P.	OBSERVATIONS
								400	200			
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	2	12	suit régul. son Tt. sauf oracilline		
parution un SSI non rable	0	0	0	?	?	?	N ¹	3	4 1/2	suit régul. son Tt sauf oracilline 1 piqure manquée		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	3	7	suit régulièrement son Tt.		
0	réascension secondaire isolée de la V. S.	0	granulopénie ?	?	?	?	N ¹	11	11	suit régul. son Tt sauf oracilline		
0	échec surt. ¹ sur la V. S. qui reste é- levée au dé- but	?	0	?	?	?	N ¹	5	6 1/2	asess irrég. 3 pi- qures manquées oracilline malpri- se	Hydrocortisone	
0	0	0	leucopénie à 3.400	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	9	15	suit régul. son Tt sauf oracilline.		
0	0	?	rectorragie ? car accompa- gnant une diarrhée, épist. qq filets de sang sur selles et aspirine	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	3		0	Aspirine	
0	0	?	2 épistaxis, anémie discrète. éruption, 2 épistaxis et 1 hé- maturie avant tout Tt. 1 épis- taxis par la suite sous hydro- cortisone	N ¹	N ¹	51300 2355 sous Tt.	0,94 casuite après err& de Tt.	9	0	suit régulièrement son Tt.	Hydrocortisone	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	2	5 1/2	suit régulièrement son Tt		
prise des arrêt du Tt. ti-inflam- matoire	échec port. ¹ surtout sur l'hétopigle- bine.	mais gé- nie pro- pre de la maladie	0 albuminurie transitoire	?	?	9510 3733 sous Tt.	N ¹	10 1/2		suit régulièrement son Tt.	Cortancyl	Génie propre de la maladie
0	réascension secondaire de la V. S.	0	0	?	?	?	N ¹	8	22	suit régulièrement son Tt		
prise de la èvre et des valeurs sous Tt.	fibrose etha- pogelime inc. amel. par lre cure	0	0	N ¹	+	174500 1200 sous Tt.	1 g. 27 0,63 sous Tt	1/2		suit régulièrement son Tt.		Génie propre de la maladie
0	0	minime temp. et V. S.	0	N ¹	+ 1 mois a- pres debut Tt et restant +	43100 980 1 mois apres debut Tt.	N ¹	4 1/2	4 1/2	suit très bien son traitement		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	impossible		suit régulièrement son Tt		

NOMS & Prénoms	Diagnostic	Délai d'obs. (mois)	poids Kg.	Dose jour-mat Durée au 1 ^{er} Jours	Dose totale gr.	Précocité du traitement (jours)	Embrye p. B. ou non	Action sur la fièvre (jours)	Action sur les signes articul ^{és} (jours)	ACTION sur les SIGNES CARDIAQUES				ACTION sur les SIGNES BIOLOGIQUES							
										Avant	Penr.	Sortie	Diagnostic	Avenir	V. S.	f	h	Electro- prose	E n		
43 MAL... Marc	lère	13	15,9	150	25	3,75	18	+	immédiate	2 j	0	0	0	néant	N ¹	3 S	1 S	inc. en 1 S	inc. en 3 S	inc. en 3 S	2 S
44 MAL... Jean Claude	lère	16	19,1	200	41	8,20	2	+	3 *	2	SS1	SS1	SS0	endocardite ?	N ¹	5 S	4 S	inc. en 5 S	4 S	5 S	5 S
45 MAN... Armen	rechute	17	61,6	400	30	11	26	+	impossible	impossible	SS1	SS1	SS0	endocardite ?	N ¹	5 S	4 S	inc. en 4 S	0	0	4 S
46 MAS... Christian	lère	19	17,3	150	15	3,25	17	Cortan. 20 mgr/j pendant 9 j	impossible	impossible	SS1	SS0	SS0	endocardite ?	N ¹	10 j inst.	10 j	inc. en 3 S	3 S	3 S	3 S
47 MAY... Patrick	lère	12	16	150	29	4,35	3	+	7	4	0	0	0	néant	N ¹	3 S	3 S	inc. en 3 S	inc. en 3 S	0	3 S
48 MIC... Pauline	lère	8	19,4	200	36	7,60	30	+	5	impossible	SS3	SS3	SS3	endocardite ++ tachycardie	?	6 S	2 S	4 S	2 S inst.	0	3 S
49 MOG... Jean	lère	12	25,5	250	28	7	10	+	impossible	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	5 S	5 S	4 S	inc. en 5 S	0	5 S
50 PAT... Roland	lère	29	45,7	300	23	6,90	5	Salic. 6 gr.	4	immédiate	SS2	SS2	SS2	endocardite +	SS1-2	5 S	4 S	inc. 5 S	5 S	0	5 S
51 PER... Marline	lère	26 ¹	26,5	300	16	4,80	13	Salic. 2 j. seul ¹	4 j.	impossible	SS2 Frott. péric.	SS3 ↓	SS3 0	endocardite ++ péricardite ?	SS1	inc. 2 S	2 S	7	inc. en 2 S	0	2 S
52 PIE... Chantal	lère	13	28,6	250	30	7,50	13	Salic. 3 gr par j.	impossible	impossible	0	SS1	SS1	endocardite ?	N ¹	7 S après cortan.	5 S	inc. en 8 S	0	0	impos
53 PIN... Daniel	rechute	25	40,9	300	63	13,70	12	Salic. 8 gr par j.	6 j.	impossible	SS2 P. R.	SS2 ↓	SS2	endomyocardite +	N ¹	1 S	4 S	inc. en 7 S	4 S	0	7 S
54 PLU... Gérard	lère	17	16,6	150	22	3,05	4	+	2 j.	immédiate	SS2	SS2	SS1	endocardite +	N ¹	10 j	9 j	inc. en 4 S	inc. en 4 S	inc. en 4 S	3 S
55 POL... Guy	lère	19	9,9	100	38	3,80	5	+	3 j.	impossible	SS2 SD1 P. R.	SS2 SD1 P. R.	SS2 S00 PR N ¹	endomyocardite +++ chez un enfant de 26 mois	SS1	4 S	4 S	0	0	0	4 S
56 POL... Marline	lère	30	30,2	300	18	5,40	4	+	2 j.	impossible	SS0 V. Z all. S. T.	SS2 V. O S. J N ¹	SS1 0 0	péricardite ++ endocardite ??	N ¹	inc. 5 S	10 j.	?	?	?	inc. 3 S

Echecs cliniques	Echecs biologiques	Rebond	ACCIDENTS Description	T S	Ventouse	Hem/ min	Uree	A S L O		Traitement prophylactique	Anti-inflammatoires employés après la P. B.	OBSERVATIONS
								400	200			
0	0	?	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	3	9	suit régulièrement son Tt		
0	0	0	épistaxis minime ne se reproduisant pas sous Tt.	N ¹	N ¹	?	N ¹	impos.	9	suit régulièrement son Tt		
fièvre et douleurs sous Tt. puis à la suite d'un angine ré-prise des douleurs 1 m. après arrêt Tt.	échec dissocié portant sur les Q2 et l'haptogl.	0	0	?	?	?	N ¹	?		suit très bien son traitement		
0	0	minime temp. V.S.	Granulopénie 3397 → 950 éruption maculo papuleuse extensive → arrêt du Tt	?	?	?	0,54 0,12 sous Tt	imposible.	1/2	suit très régul. son traitement		Cortas, avant P.B. échec du cortas. succès de la P. B.
0	petite réascension secondaire de la V.S.	0	0	N ¹	N ¹	2830 sous Tt	N ¹	6		suit très régul. son traitement		
0	secondaire de la V.S. et des Q2	0	une épistaxis ne se reproduisant pas sous Tt à doses normales, le Tt avait en effet été augmenté	7 ^e transitoire	+	3610 sous Tt	N ¹	?	?	?		
0	0	discret sur V.S.	éruption ? probablement liée à la pénicilline	N ¹	+	4277 944 sous Tt	0,55 sous Tt	0	0	suit très régul. son traitement		
0	0	discret limité à V S Q2	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	9	9	suit régulièrement son Tt	aspirine	
0	0	?	0	?	?	?	N ¹	10	13	suit régul. son Tt sauf oracilline	aspirine	
apparition d'un souffle sérologiquement val. mais disparu ensuite.	V.S. long-temps élevées, haptogl. non réduite & même réasc. second. de la V.S.	0	0	N ¹	N ¹	2768 sous Tt	0,54 sous Tt	8	8	suit régulièrement son Tt	cortancyl	
0	petite réascension secondaire de la V.S.	0	3 petites épistaxis contingent, fréquentes d'ailleurs dans les antécédents du malade	N ¹	N ¹	?	N ¹	7	7	suit très régul. son traitement		
0	0	0	épistaxis ne se renouvelant pas malgré la poursuite du traitement	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	impos.	4	suit très régul. son traitement	cortisone 2 jasc. lement au milieu Tt par P. B.	
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	1	5 1/2	suit régulièrement son Tt		
0	réascension secondaire de la V.S.	0	0	?	?	?	N ¹	14	14	suit régulièrement son Tt sauf oracilline	gentisate	

NOMS & Prénoms	Diagnostic	Délai d'obs. (mois)	poids Kg.	Dose jour. mgr.	Durée du T. jours	Dose totale gr.	Précocité ou traitement (jours)	Embolic P. B. ou non	Action sur la fièvre (jours)	Action sur les signes articul. (jours)	ACTION sur les SIGNES CARDIAQUES				ACTION sur les SIGNES BIOLOGIQUES							
											Avant	Penl.	Sortie	Diagnostic	Avenir	V. S.	F.	H.	Electro- phorose			
																			C 2	Y		
57 POU... Henriette	lèvre	26	57,4	400	21	7,80	17	+	immédiate	immédiate	SS2	SS2	SS2	endocardite +	SS1	inc 3 S	10 j	↗	4 S	0	3 S	
58 RAF... Daniel	lèvre	14	17,8	150	30	4,50	6	+	3 j	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	9 S	9 S	inc. en 6 S	inc. en 6 S	4 S	8 S	
59 ROD... Robert	lèvre	26	36,8	250	25	5,75	49	Salic. 3 g x 30 j	impossible	impossible	0	0	0	néant	N ¹	impos- sible	?	2 S	2 S	0	2 S	
60 ROS... Anne Marie	lèvre	10	51,3	500	15	7,60	60	+	impossible	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	4 S	2 S	4 S	4 S	0	3 S	
61 ROU... Jean Pierre	Whist. Fanc.	24	28,8	300	11	3,30	74	Cortis. 33 j. 100 mgr puis dose dégress.	3 j	impossible	SS1	SS1	SS1	souffle anorganique	SS1	↗	10 j	inc. en 10 j	?	?	inc. 3 S	
62 ROU... Daniel	lèvre	7	29,8	300	24	7,20	5	+	2 j	2	SS1	SS1	SS1	endocardite ?	N ¹	2 S	1 S	4 S	inc. en 6 S	inc. en 6 S	3 S	
63 ROU... Huguette	lèvre	20	48,8	300	31	9,30	7	+	immédiate	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	3 S	4 S	4 S	inc. 4 S	inc. 4 S	4 S	
64 SAD... Guy	rechute	5	28,9	300	32	9,60	8	+	impossible	impossible	SS1	SS1	SS1	endocardite proba- blement ancienne	N ¹	inc. en 6 S	2 S	6 S	inc. en 6 S	0	5 S	
65 SAN... Gilbert	lèvre	24	23,5	200	37	7,20	7	+	3 j	immédiate	0	0	0	néant	N ¹	6 S	2 S	5 S	4 S	4 S	4 S	
66 SCH... François	lèvre	15	60,7	500	27	13,50	5	Salic. 998 gr. p ¹ 2 j.	immédiate	immédiate	SS1	SS2	SS1	endocardite +	N ¹	2 S	3 S	3 S	inc. en 2 S	0	2 S	
67 SCH... Alain	lèvre	12	28,4	250	26	6,50	11	+	impossible	immédiat	0	SS1	SS1	endocardite ?	N ¹	5 S	4 S	4 S	10 j	10 j	3 S	
68 TOU... Hossine	lèvre	10	24,8	250	19	4,75	25	+	4 j	immédiate	0	SS1	SS1	endocardite ?	N ¹	0	0	0	0	0	imp	
69 VER... Jean Pierre	lèvre	26	42,4	400	14	5,00	8	+	impossible	impossible	SS1	SS0	SS0	endocardite ?		4 S	2 S	?	3 S	0	3 S	

Echecs cliniques	Echecs biologiques	Rebond	ACCIDENTS Description	T.S.	Ventouse	Hém/ min.	Uricé	A S I O.		Traitement prophylactique	Anti-inflammatoires employés après la B. P.	OBSERVATIONS
								400	200			
douleurs et aspect inflammatoire sous Tt.	limité à l'haptoglobine, la V.S. est restée élevée au début	?	épistaxis ne se reproduisant pas sous poursuite du Tt coïncidence avec les règles	N ¹	N ¹	?	0,61 \ sous Tt	6 1/2	6 1/2	suit régulièrement son Tt	hydrocortisone	
0	petite réascension secondaire de la V.S.	0	épistaxis, filet de sang sur les selles puis plus rien malgré la poursuite du Tt.	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	1/2	2	suit très régulier son traitement		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	impos.	6	suit régulièrement son Tt		
0	0	0	0	N ¹	+ avant et sous Tt.	N ¹	0,55 \ sous Tt 0,34	4 1/2		suit régulièrement son Tt		
'éruption' a été développée à la fièvre a repris sous Tt	ascension de la V.S.	0	0	?	?	?	N ¹	1	6	suit son Tt	cortisone	
0	petite réascension secondaire de la V.S.	0	2 épistaxis sans gravité	N ¹	N ¹	7.007 \ sous Tt à 450	N ¹	5		suit régul. son Tt oracilline irrégul		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	4	4	suit régul. son Tt		
petites douleurs sous Tt	réascension second. de la V.S. de la fibrine et 2 stationnaire	discret	rectorragie minime ante à la rectoscopie ne se reproduisant pas malgré poursuite du traitement	N ¹	N ¹	N ¹	0,69 \ sous Tt à 0,27	0		suit régul. son Tt		
0	0	0	2 épistaxis et une granulopénie discrète	N ¹	N ¹	?	N ¹	10 1/2	10 1/2	suit régul. son Tt		
0	0	0	0	?	?	?	N ¹	3	6 1/2	suit régul. son Tt sauf oracilline		
apparition d'un souffle sémiologique-ment valable mais disparu	0	0	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	1	3 1/2	suit régul. son Tt		
apparition d'un SSI sémiologique-ment valable non durable	échec partiel sur l'ensemble des tests réasc. V.S.	impos.	0	N ¹	N ¹	N ¹	N ¹	2	5 1/2	suit régul. son Tt	cortancyl	
0	0	impos.	2 épistaxis de faible importance	N ¹	N ¹	?	N ¹	?	?	0	aspirine	

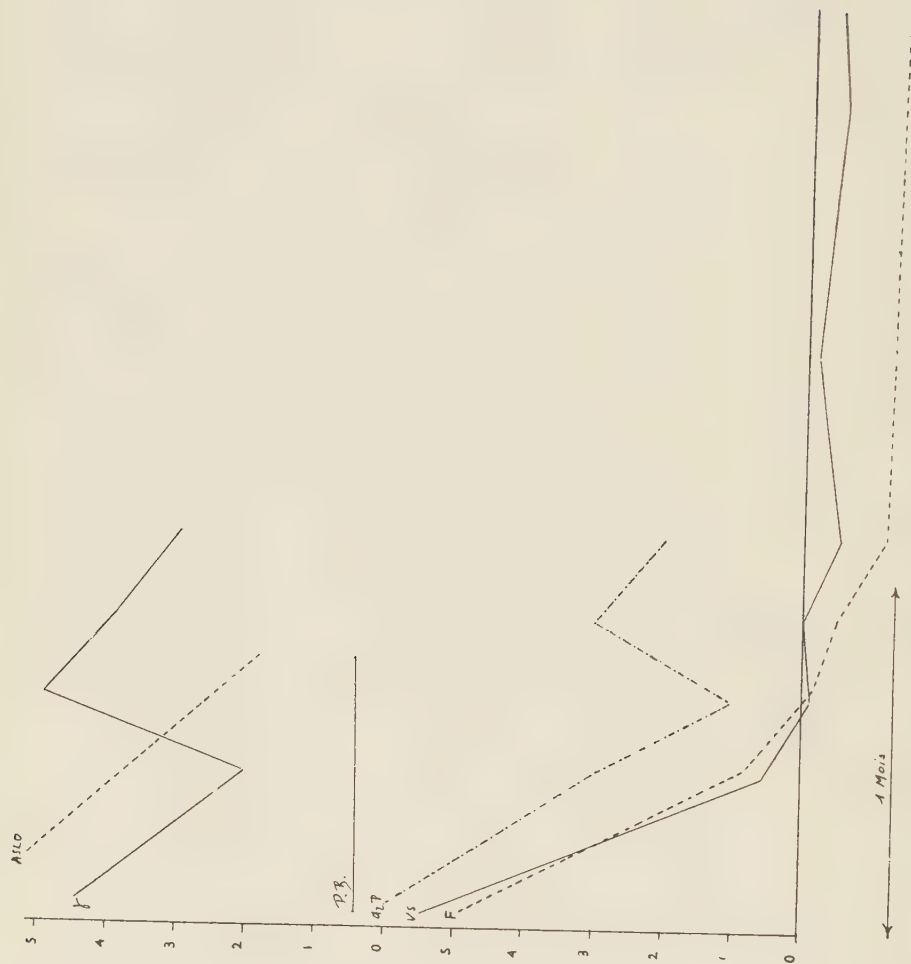


Fig. 1. — GAS... Obs. 26
Evolution biologique très satisfaisante.

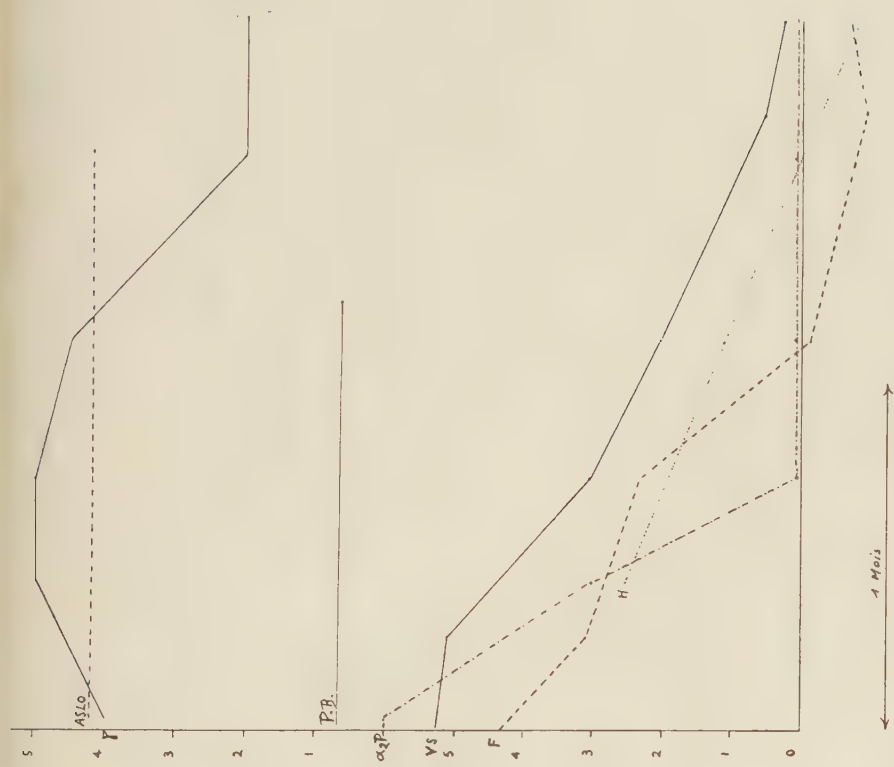


Fig. 2. — DA C... Obs. 15

Evolution biologique (généralment satisfaisante mais moins rapide. L'aspect de la courbe des γ -globulines et des ASLO est tout à fait caractéristique de l'évolution sous phénylbutazone.

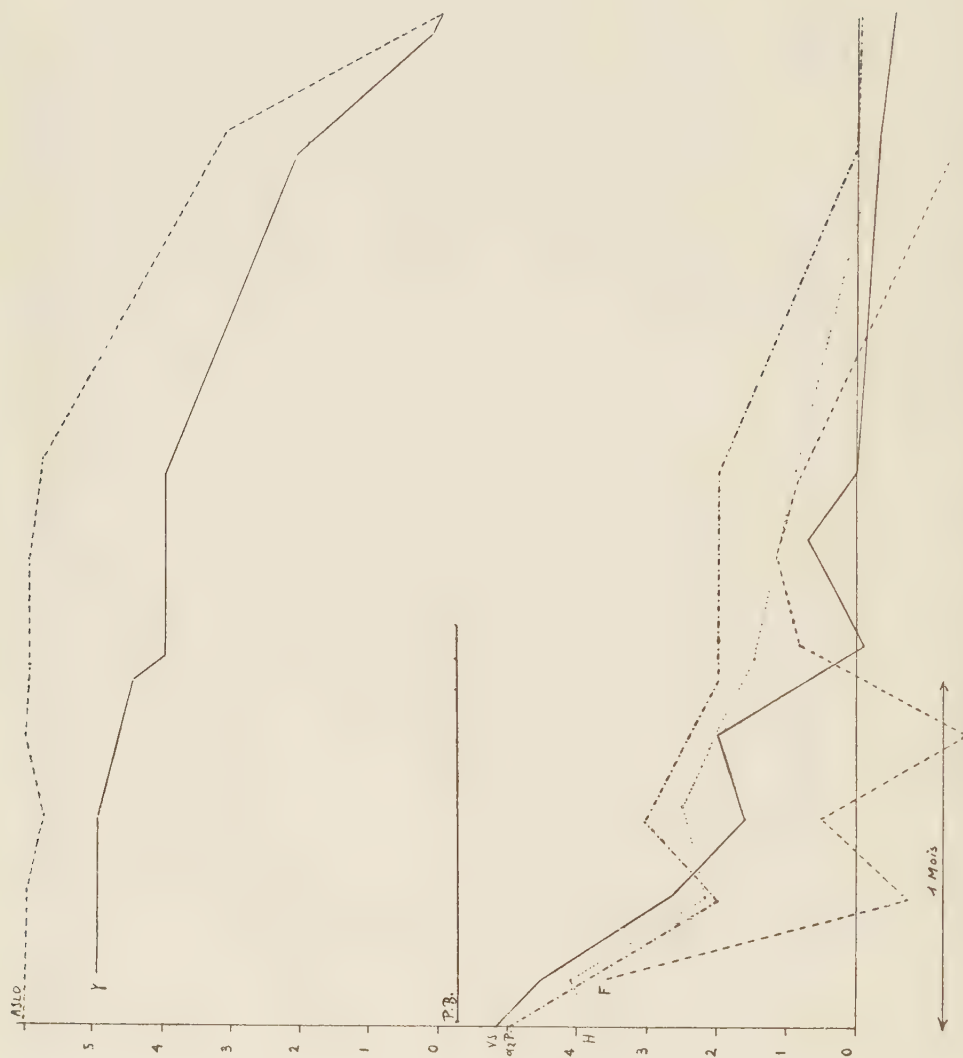


Fig. 3. — LOC... Obs. 41

Evolution biologique très satisfaisante et tout à fait typique. Noter la chute rapide de la fibrine, la baisse un peu plus tardive de la vitesse de sédimentation et celles, étroitement parallèles et encore plus retardées, de l'haptoglobine et des α_2 -globulines.

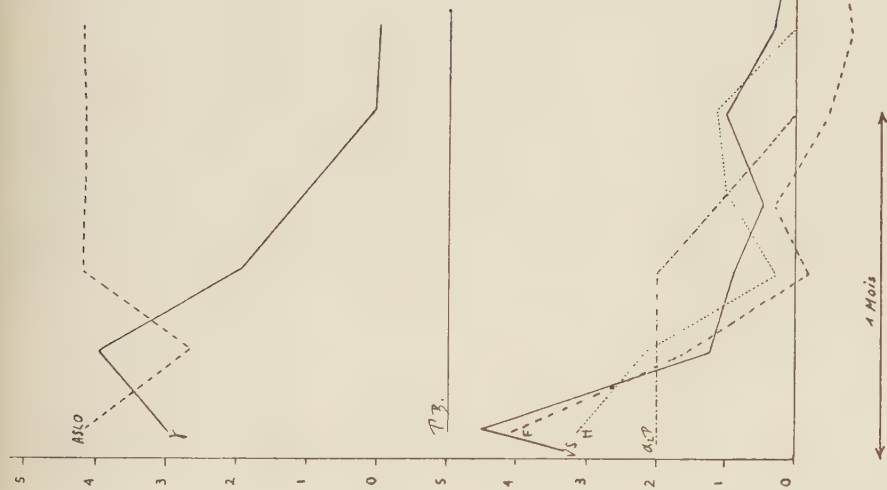


Fig. 4. — SAN... Obs. 65

Evolution biologique très satisfaisante. Chute rapide des γ -globulines suivant une deuxième modalité évolutive moins fréquente que celle des exemples précédents.



Fig. 5. — DE B... Obs. 10

Échec biologique partiel portant sur la vitesse de sédimentation et la fibrine qui, après une importante amélioration initiale, tardent à se normaliser. Finalement l'évolution est spontanément favorable.

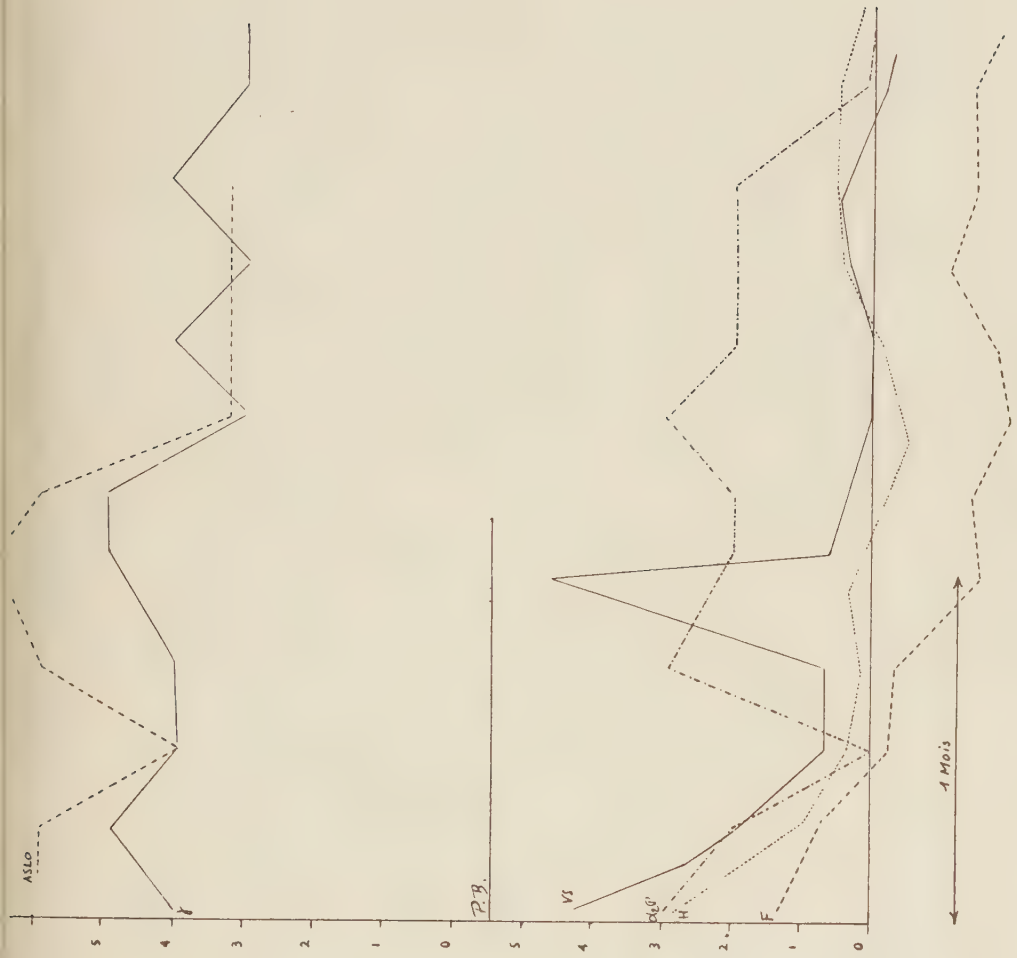


Fig 6. — MIC... Obs. 48

Evolution biologique satisfaisante, mais réascension secondaire et non durable de la vitesse de sédimentation, réascension plus durable des $\alpha 2$ -globulines.



Fig. 7. — T.O.U... Obs. 68

Echec biologique complet de la phénylbutazone. Succès net du traitement hormonal, mais important rebond à la cessation de la prise de pilule.



Fig. 8. — MAS... Obs. 46

Aggravation biologique sous traitement hormonal. Succès net de la phénylbutazone.

CONCLUSIONS

Cette étude nous a permis de suivre pendant près de 3 ans un groupe de 69 enfants hospitalisés dans le Service du Pr. Ag. R. LAPLANE pour diverses formes de rhumatismes inflammatoires et surtout pour Maladie de Bouillaud (66 cas) traités par la phénylbutazone à la dose journalière de 10 mg par kg de poids corporel pendant 4 semaines en moyenne. Dans 82 % des cas le recul est de plus d'un an.

Avant d'en donner les résultats rappelons que ce lot de malades a été soumis à un traitement antibiotique commencé dès l'hospitalisation et continué ensuite sans interruption sous la forme d'un traitement prophylactique par une pénicilline long-retard. L'absence de rechutes a singulièrement simplifié l'évolution inflammatoire éloignée de ces malades.

Au terme de ce travail nous pouvons formuler les constatations suivantes :

Si l'action de la phénylbutazone dans les rhumatismes inflammatoires chroniques type Still nous a paru décevante, son action dans la maladie de Bouillaud nous semble extrêmement intéressante.

En effet, l'action sur la fièvre est comparable ou supérieure à celle du traitement hormonal.

L'action sur les signes articulaires, souvent immédiate (moins de 24 heures) est d'une intensité inégale et une sensation de bien-être très rassurante est accusée par les malades.

Sur les 62 observations d'enfants indemnes de toute cardiopathie antérieure, 40 ont présenté des signes cardiaques au début de la poussée qui les a amenés dans le Service. Treize d'entre eux seulement conservent à l'heure actuelle une séquelle valvulaire : soit 1/5 des cas environ.

Malgré la présence dans cette série de malades de formes d'une exceptionnelle gravité, telle qu'une endomyocardite sévère avec double souffle et trouble de conduction chez un enfant de 26 mois, le résultat

d'ensemble est donc au moins égal à celui que l'on observe avec d'autres anti-inflammatoires, comme le traitement hormonal.

Il n'est jamais apparu de localisation cardiaque durable ni sous phénylbutazone, ni à échéance lointaine.

L'action sur les signes biologiques est pleinement satisfaisante. S'il y a des échecs biologiques ils ne sont pas l'apanage de ce médicament et la phénylbutazone nous a permis d'améliorer des enfants que le traitement hormonal ne contrôlait pas.

Moins brutale, mais aussi moins artificielle et plus régulière que l'évolution sous traitement hormonal, l'évolution des signes biologiques aboutit à une normalisation en moins de 4 semaines pour les primo-invasions et en moins de 5 semaines pour les rechutes. Le pronostic de l'évolutivité inflammatoire est plus facile à établir au cours de cette amélioration progressive que ne vient troubler aucun rebond.

Les échecs de ce traitement sont exceptionnels et après analyse semblent plus tenir à l'allure évolutive subaiguë de certains rhumatismes qu'à l'insuffisance du médicament : en effet, ils n'ont, pour la plupart, pas été davantage influencés par le traitement hormonal.

Les accidents, le plus souvent hémorragiques, ont été somme toute assez bénins, sauf deux cas où une épistaxis un peu importante et une hématomélose associée à une hématurie ont été constatées.

A l'inverse, les hématuries microscopiques que la mesure du débit d'Addis met en évidence chez certains rhumatisants avant tout traitement, s'améliorent sous phénylbutazone.

Nous n'avons jamais observé d'agranulocytose ni d'œdème pyrazolique. Il est vrai que ces malades étaient soumis à un régime déchloruré sodique strict.

D'intéressantes constatations ont été faites à propos des azotémies transitoires que présentent les enfants soumis à la phénylbutazone. L'azotémie revient à la normale malgré la poursuite du traitement. Jamais les épreuves fonctionnelles rénales n'ont été perturbées.

L'absence de rebond nous paraît, à efficacité égale, devoir faire préférer la phénylbutazone au traitement hormonal.

Vu : le Doyen,

L. BINET

Vu : le Président de Thèse,

J. CATHALA

Vu et permis d'imprimer :

Pour le Recteur de l'Académie de Paris J. SARRAILH,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris,

L. BINET

RÉFÉRENCES

DES AUTEURS CITÉS DANS LE TEXTE

1. — GRENET H. — La maladie de Bouillaud — R.A.A. et formes extra-articulaires.
Paris. Vigot éd. 1949.
2. — CHEVALLIER J. — Etude sur la maladie de Bouillaud et son traitement.
Monographie de l'Institut National d'Hygiène, n° 9, Paris, 1956.
3. — COHN A.E. et LINGG C. — The natural history of rheumatic cardiac disease : a statistical study, 2. — Manifestations of rheumatic activity : recurrence severity of infection and prognosis.
J.A.M.A. 121, pp. 1-8, 113-117, Janvier 1943.
4. — CHAVEZ I. et coll. — Rapport sur 1.000 cas de R.A.A. Inst. Nl. de cardiologie, Mexico, D.F.
5^e Congrès Inter-Américain de Cardiologie, La Havane, Cuba 1957.
5. — ASH R. — Prognosis of rheumatic infection in childhood.
Am. J. Dis. Child. 52, 280-295, 1936.
6. — BOUILLAUD J.B. — Traité clinique du rhumatisme articulaire aigu et de la loi de coïncidence des inflammations du cœur avec cette maladie.
1 Vol., Paris, J.B. Baillière, éd. 1840.
7. — BLAND E.F. et JONES T.D. — Rheumatic fever and rheumatic heart disease : A 20 years report on 1.000 patients followed since childhood.
Circulation, 4, 836-843, 1951.
8. — BLAND E.F. et JONES T.D. — The natural history of rheumatic fever : a 20 years perspective.
Ann. Int. Med., 37, 1006-1027, 1952.
9. — SÉE G. — Etude sur l'acide salicylique et les salicylates.
Acad. Méd. 26 Juin, 3 et 10 Juillet 1877.
10. — RAFFIN J. — Le salicylate de soude. Propriétés physiologiques et thérapeutiques.
Thèse, Paris, 1940.
11. — COBURN A.F. — Salicylate therapy in rheumatic fever. A rational technique.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 73, 435, 1943.
12. — LUTEMBACHER R. — Rhumatisme articulaire aigu (maladie de Bouillaud).
1 Vol. 430 p. Paris, Masson et Cie, éd., 1947.

13. — MOZZICONACCI P., MANUEL J. — Utilisation de l'aspirine dans le traitement du R.A.A.
Bull. et Mém. S.M.H.P., 72, p. 389, 1956.
14. — CAMELIN A., ACCOYER P., PELLERAT J., LAFUMA L. et COIRAULT. — Action du gentisate de sodium dans la maladie de Bouillaud.
Bull. et Mém. S.M.H.P., 65, 826-832, 1949.
15. — HARRIS T. N. — The failure of massive salicylate therapy to suppress the inflammatory reaction in rheumatic fever.
Am. J. Méd. Sc. 213, 482, 1947.
116. — HENCH P. S., KENDALL E. C., SLOCUMB C. H. et POLLEY H. F. — The effect of a hormone of the adrenal cortex, cortisone (17 hydroxy-11-dehydrocorticosterone, Compound E) and of pituitary adrenocortrophic hormone on rheumatic arthritis and acute rheumatic fever. Preliminary Report.
Transaction of the Association of Am. Phys. 62, 64, 1949.
17. — MASELL B. F. — A.C.T.H. and cortisone therapy of rheumatic fever and rheumatic cardites.
New Engl. J. Med. 251, 183, 221 et 263, 1954.
18. — McEWEN C. — The treatment of rheumatic fever.
Am. J. Med. 17, 794, 1954.
19. — DEBRÉ R., SOULIE P. et coll. — La maladie de Bouillaud. Ses complications cardiaques et son traitement.
1 Vol. 147 p. *Exp. Sc. Franç., Paris*, 1955.
20. — COSTE F. et OURY M. — Traitement de la maladie de Bouillaud par la cortisone et l'A.C.T.H.
Presse Méd., 59, 1.493-1.495, 1951.
21. — DEBRÉ R., MOZZICONACCI P., NOUAÏLLE J., LABESSE J. et CARAMANIAN M. — Traitement de la maladie de Bouillaud par la cortisone et l'A.C.T.H. Premiers résultats.
Bull. et Mém. S.M.H.P., 68, 392-405, 1952.
22. — CARAMANIAN M. K. — Le traitement de la maladie de Bouillaud par l'A.C.T.H. et la cortisone. Etude clinique et biologique.
Thèse, Paris, 1953, 796.
23. — ROBINEAU C. J. G. — Contribution à l'étude du traitement hormonal par l'A.C.T.H. et la cortisone du R.A.A. chez l'enfant.
Thèse, Paris, 1953, 867.
24. — DEBRÉ R., MOZZICONACCI P. et CARAMANIAN M. K. — Traitement hormonal de la maladie de Bouillaud à sa phase aiguë.
Ann. de Pédiatrie, 33-2, 99, 1954.
25. — MARQUEZY R. A., DI MATTEO J., BACH Ch. et SCHRUB J. — Résultat du traitement hormonal du R.A.A. de l'enfant. Comparaison avec le traitement salicylé.
Bull. et Mém. S.M.H.P., p. 844-850, 1954.

26. — ZUBER-CANAC (Mme.) C. G. L. — R.A.A. et traitement hormonal. Etude portant sur 40 observations.
Thèse, Paris, 1955, 1027.
27. — BERNHEIM M., FRANÇOIS R., MOURIQUAND Cl. et Gros. — Considérations générales sur le traitement du R.A.A. à la clinique médicale infantile.
Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, 27 Mai 1956. — J. de Méd. de Lyon 37-880, p. 617-623, Sept. 1956.
28. — GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P. — De quelques aspects actuels de la thérapeutique de la maladie de Bouillaud.
Gazette des hôpitaux, 128, p. 233, 1956.
GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P. et ROUJON J. — Quelques aspects de la corticothérapie dans la maladie de Bouillaud. Indications et pratique du traitement prolongé et de la pyrethothérapie associée.
Sem. Hôp. 33, 22, p. 889-893, 1957.
29. — Joint Report by British Medical Research Council and American Heart Association.
British Medical Journal, 555-574, 5 Mars 1955.
30. — HARRIS T. N., FRIEDMAN S., HERBERT L., NEEDLEMAN, SALTZMAN H. A. — Therapeutic effects of A.C.T.H. and cortisone in rheumatic fever : cardiologic observations in a controlled series of 100 cases.
Pediatrics 17, n° 1, p. 11-28, Janvier 1956.
31. — LAI LANE R., JEUNE M. et coll. — Manifestations abarticulaires dans le R.A.A.
III^e Conf. Int. des maladies rhumatismales, Aix-les-Bains, 1956.
32. — LAPLANE R., DEBRAY P., SALBREUX R. et POLONOVSKI C. — La place de la phénylbutazone dans le R.A.A. de l'enfant.
Bull. et Mém. S.M.H.P., Séance du 22 Mars 1957.
33. — CAVELTI P. A. — Autoantibodies in rheumatic fever.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 60, 379-381, 1945.
34. — GERVAIS P. — Interprétation actuelle et problème d'utilisation des tests biologiques de la maladie de Bouillaud.
Le Nourrisson, 43, n° 6, 254-269, 1955.
35. — LAPLANE R. et DEBRAY P. avec la collab. technique de GERVAIS P. et SALBREUX R. — La maladie de Bouillaud. 1 Film 16 mm Kodachrome, Paris, Midy éd. Oct. 1956.
36. — DIEHL A. M., HAMILTON T. R., KEELING I. C. et MAY J. S. — Long-acting repository penicillin in the prophylaxis of recurrent rheumatic fever.
J.A.M.A. 155, 1466-1470, 1954.
37. — STOLLERMANN G. H., RUSOFF J. H. et HIRSCHFELD I. — Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever patients by the use of single monthly injections of N,N' Dibenzylethylène- diamine Dipenicillin G (Bicillin).
Antibiotics Annual Med. Encycl. Inc. New York, N. Y., 114-118, 1953/1954.

38. — STOLLERMAN G. H. — *Conférence de Pédiatrie à la Société Médicale de Chicago, Chicago (Illinois) U.S.A., Mai 1956.*
39. — LAPLANE R., DEBRAY P. et SALBREUX R. — Le traitement antibiotique et prophylactique de la maladie de Bouillaud.
Comm. au XVI^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française, Paris, Juillet 1957.
40. — BILLIOTTET J., GOASGUEN P. et EZANNO J. — A propos d'un essai de traitement du R.A.A. par la terramycine. Résultats portant sur 54 cas.
Bull. et Mém. S.M.H.P., Séance du 24 Juin 1955.
41. — MAURY J. B. — La terramycine au cours de la poussée évolutive du R.A.A.
Thèse, Paris, 1955.
42. — LUTEMBACHER R. — Traitement des formes malignes de la maladie de Bouillaud.
Presse Méd. 242, 12 Mai 1945
43. — LUTEMBACHER R. — Traitement de la maladie de Bouillaud par les injections de pyramidon et d'antipyrine.
Bull. Méd. p. 31, 21 Janvier 1946.
44. — WILHELMI G. — Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe.
Schweiz. Med. Wschr., 79, 577, 1949.
45. — DOMENJOZ R. — Pharmacological aspects of phénylbutazone (Butazolidin) a new antirheumatic.
Int. Record Med., 165, 467-472, 1952.
46. — RAVINA A., PESTEL M., PONS B. et REBOUL R. — Action antithermique de la phénylbutazone.
Bull. et Mém. S.M.H.P., Séance du 2 Octobre 1953.
47. — FABRE J., BERGER A. — Actions comparées de la butazolidine, d'un antihistaminique et de la cortisone sur la myocardite allergique expérimentale.
Schweiz. Med Wschr., 84, 768, 1954.
48. — BARCELÓ P., SERRA PERALBA A., — *Résumés Rapport 3^e Congrès Europ. Rhum., Scheveningen, p. 213, 1955.*
49. — HILLER J. — *Résumés Rapport 3^e Cong. Europ. Rhum., Scheveningen, p. 207, 1955.*
50. — GAUDIN G. et KUZELL W. — Aspects cliniques et physiologiques de la phénylbutazone. Sa place dans le traitement des affections rhumatismales.
Sem. Hôp., 80, 4243-4247, 30 Décembre 1953.

51. — EGER W. — *Résumés Rapport 3^e Cong. Europ. Rhum., Scheveningen, p. 208, 1955.*
52. — COSTE F., DELBARRE F. et BOUREL M. — Etudes de quelques modifications biologiques produites par la phénylbutazone.
Comm. au 8^e Cong. des Maladies Rhumatismales, Genève 1953.
53. — MARTIN E. et SCHEIDEGGER I. J. — L'action des médicaments antirhumatismaux sur la vitesse de sédimentation.
Helv. Med. Acta. 19, p. 465-469, 1952.
54. — SMITH Ch., RIDGE G., KUNZ H. et MONDAIR. — Butazolidin in rheumatoid disorders.
The J. of Med. Soc. of New Jersey, p. 306, 1952.
55. — KUZELL W. C. et SCHAFFARZICK R. W. — Phenylbutazone.
Bull. on Rhum. Dis., n^o 3, 1952.
56. — STEINBROCKER O. et BERKOWITZ S. — Phenylbutazonetherapy of arthritis and other painful musculoskeletal disorders.
J.A.M.A. 150, n^o 2 p. 1087, 15 novembre 1952.
57. — CURRIE J. P. — Treatment of rheumatoid arthritis with Butazolidin.
Lancet, 263, p. 15-16, 1952.
58. — DAVIS H., BARKER R., GEE A., HIRSON C. — Observations on the use of Butazolidin in arthritis.
Brit. Med. J. p. 1392, 1952.
59. — FALK W. — Ueber die Behandlung akut rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter mit Irgapyrin.
Medizinische Klinik, 36, 5 Septembre 1952.
60. — BUNIM J. J. — *Ann. Rheum. Dis. 11, 299, 1952.*
61. — LUCHERINI, CONESTABILE et coll. — La butazolidine dans le rhumatisme aigu et chronique et ses rapports éventuels avec les hormones stéroïdes. *Communication au VIII^e Congrès Int. Maladies Rhumatismales. Genève 1953.*
62. — LUCHERINI P. et CECCHI E. — La Butazolidina nella terapia antireumatica.
Min. Med. 44, 1953.
63. — FLEMING J., WILL. G. — Treatment of acute rheumatism with Butazolidin.
Ann. Rheum. Dis. 12, 95-97, 1953.
64. — LAJOUANINE P., BRACK M., SOULAS B. et BROCOLINI J. — Sur 4 cas de R.A.A. traités par la phénylbutazone.
Archives françaises de Pédiatrie, 10, n^o 7, 742-746, 1953.

65. — DE SÈZE S. et LEVERNIEUX J. — La phénylbutazone dans les affections rhumatismales. Premiers essais.
Revue du Rhumatisme 6-13, n° 1, 20 Janvier 1953.
La phénylbutazone en rhumatologie.
Presse Méd., 62, 203-205, 1954.
66. — ROBERT Ch. V. — Le traitement du R.A.A. chez les enfants par la Butazolidine.
Thèse. Paris, 1953, 765.
67. — ARON E. et NEEL J. L. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par la phénylbutazone (butazolidine).
Presse Méd. 62, n° 58, 1192-1193, 4 Septembre 1954.
68. — ABLARD G., LARCAN A., HURIET C., GILGENKRANTZ J. M. et GIRERD G. — La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la maladie de Bouillaud.
Presse Méd., 62, n° 87, 1865-1866, 29 Décembre 1954.
69. — GIRERD G. — Traitement de la maladie de Bouillaud par la butazolidine.
Thèse, Lyon, 1954, 63.
70. — JANBON M., BERTRAND L., BRUNEL D. et CARLI G. — Le traitement de la maladie de Bouillaud par cures successives de cortisone, phénylbutazone et salicylate.
Archives françaises de Pédiatrie, 12, n° 7, 749-753, 1955.
71. — LOUYOT P. et coll. — L'activité de la phénylbutazone en rhumatologie.
Revue Méd. Nancy, n° 1, 75-79, Janvier 1954.
72. — VIGNON G., FREYCON L. et DESLOUS P. — La phénylbutazone en rhumatologie.
Revue Lyonnaise de Médecine, 6, 3, 30 Mars 1954.
73. — PESTEL M., HÉRAUD C. — Le traitement de la maladie de Bouillaud.
Presse Méd. 62, 83, p. 1718-1720, 1954.
74. — CHAPTAL J., JEAN R., CAMPO Mme Cl. et BONNET M. H. — Le traitement de la maladie de Bouillaud chez l'enfant.
Archives françaises de Pédiatrie, n° 7, 736, 748, 1955.
75. — GAUDIN G. — Contribution à l'étude de la Butazolidine.
Revue du Rhum. p. 25-40, 1956.
76. — CHAPTAL J., JEAN R. CAMPO Mme Cl. — La maladie de Bouillaud et son traitement. Rappel anatomique, notions cliniques concernant la cardiopathie rhumatismale. Etude biologique.
Sem. Hôp., 32, n° 21, 6 Avril 1956.
77. — BARCELÓ P., SERRA PERALBA A. — Estudio sobre la efectividad de Butazolidina.
Med. Clin. 20, 152-160, 1953.

78. — BARCELÓ P., SERRA PERALBA A. — Etude de l'efficacité de la phénylbutazone.
VIII^e Congrès International du Rhumatisme, Genève, n^o 85, 25 Août 1953.
79. — BÉRHANETTIN TUGAN et SELÂHATTIN HOSRICK. — Traitement du rhumatisme aigu par la phénylbutazone. Communication de l'Académie de Médecine Militaire de Gülhane à la XVIII^e Session de l'Office International de Documentation de Médecine Militaire à Istanbul, 28 Août - 1^{er} Septembre 1955.
Presse Méd. 63, n^o 74, p. 1522, 9 Novembre 1955.
80. — PASQUALE A. — Il fenibutazone nelle forme reumatiche infantili.
Atti. Soc. Med., 32, 1954.
81. — RATTI G. et Amina H. — Valutazione dell'attività del fenilbutazone nella malattia reumatica.
Reumatismo, 1, 1956.
82. — BERSHOF E., OWMAN A. C. — Agranulocytosis following use of phenylbutazone (Butazolidin).
J.A.M.A., 151, 557-558, 1953.
83. — ETESS A. D., JACOBSON A. S. — Fatality due to agranulocytosis following use of phénylbutazone (Butazolidine).
J.A.M.A., 151, 8, 639-640, 1953.
84. — LE ROY STEINBERG G., BOHRD H. G. — Agranulocytosis following phénylbutazone (Butazolidin) therapy.
J.A.M.A., 152, 33-36, 1953.
85. — FABRE J., FALBRIARD A. — Les œdèmes pyrazoliques. Etude comparée de l'action antidiurétique de la butazolidine et du pyramidon.
Sem. Hôp. 30, 444-447, 1954.
86. — SIGUIER F., ZARA M., PERLES L., CHIMÈNE H. et LAGNE G. — Les accidents digestifs graves dus à la phénylbutazone.
Sem. Hôp. 71, 3659-3666, 20 Novembre 1953.
87. — DE SÈZE S et LEVERNIEUX J. — Incidents et accidents de la phénylbutazone.
Bull. et Mém. S.M.H.P., Séance du 6 Mars 1953.
88. — BRUCK E., FEARNLEY M. E. et MEANOCK I. — Relation entre les effets toxiques et thérapeutiques et la concentration sanguine.
The Lancet, 225-228, 30 Janvier 1954.
89. — COHN A. E et SWIFT H. F. — Electrocardiographic evidence of myocardial involvement in rheumatic fever.
J. Expr. Med. 39, p. 346, 1924.
90. — GRENET P. — Les formes mortelles des cardiopathies rhumatismales chez les enfants.
Thèse, Paris, 1 vol. Vigot éd. 1939.

91. — PHILIPPE M. — Le rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant de moins de 3 ans. (A propos d'une observation).
Thèse, Paris, 1957.
92. — GRANINER L. W. — Untoward effects of phénylbutazone.
J.A.M.A., 150, p. 1332, 1952.
93. — STEPHENS C. A. L. Jr., YEOMAN E. E., HOLBROOK W. P., HELL D. F. et GOODIN W. L. — Benefits and toxicity of phénylbutazone.
J.A.M.A., 150, p. 1084, 1952.
94. — BELART W. — Examens des hémorragies dues à la phénylbutazone.
Comm. au VIII^e Congrès Int. du Rhum., n° 104, Genève 1953.
95. — HILLEMAND P. et COCORINIS. — A propos des accidents digestifs dus à l'emploi de la phénylbutazone.
Arch. Mal. App. Dig., 45, n° 4, 313-335, 1956.
96. — LUTEMBACHER R. — Nephrites infectieuses et maladie de Bouillaud.
Presse Méd. 64, p. 1047, 1956.
97. — LEVY M. et SICHÈRE R. M. — Fréquence de l'atteinte rénale au cours des traitements par la phénylbutazone.
Soc. de Pathologie Rénale, Séance du 21 Mars 1955.
98. — FABRE J., MCMACH R. — *Schweiz. Med. Wschr.* 81, 473, 1951.
99. — DUPONT P., DUCKERT A., et FABRE J. — Modifications du métabolisme électrolytique et des fonctions glomérulaires et tubulaires sous l'influence des dérivés pyrazolés, irgapyrine et butazolidine.
Hel. Med. Acta, p. 528, 1952.
100. — BROWN H. et WILKINSON E. L. — Sur le mécanisme de rétention du chlorure de sodium par accroissement de la résorption tubulaire.
J.A.M.A., 225, 2, 253, Février 1953.
101. — BAZZI U., CAUSI N. — Modificazione del ricambio durante la somministrazione del fenilbutazone.
Boll. Soc. Ital. di Biol. Sper. 29, 1953.
102. — BALDWIN J. S. et RUSOFF J. H. — Significance of hepatomegaly in children with rheumatic fever receiving adrenal cortical hormone therapy.
Ann. Rheumat. Dis. 11, 310, 1952.
103. — STEINBERG A., WEBB W. M. et RAFSKY H. A. — Hepatomegaly with fatty infiltration secondary to cortisone therapy : case report.
Gastroenterology, 21, 304, 1952.
104. — SIGUIER F., WELTI J. J., SEBAOUN J. et LUMBROSO P. — Peritonite asthénique mortelle au décours d'un traitement cortisonique prolongé.
Bull. et Mém. S.M.H.P., 68, 128, 1952.

105. — PASTEUR VALLERY-RADOT, MILLIEZ P., WOLFROMM R. et HAZARD J. — Accident cérébral et pulmonaire au cours d'un traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'A.C.T.H.
Bull. et Mém. S.M.H.P., 67, 446, 1951.
106. — MOZZICONACCI P. et CARAMANIAN M. K. et coll. — Résultats du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud.
Arch. Mal. du cœur, 48, n° 1, p. 50-51, 1955.
107. — DE SÈZE S., ROBIN J., RYCKEWAERT A., ORDONNEAU P., CLÉMENT D., RIBIÈRE M., DEBEYRE N. et CARLIER J. C. — Indications, résultats, accidents de la cortisone et de l'A.C.T.H. en rhumatologie d'après une expérience portant sur 112 cas.
Sem. Hôp., 27, 2354, 1951.
108. — OELSITZ (D'), GIOANNI T. et DESESTRES. — Incidents et accidents et résultats du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud.
Arch. franç. de Pédiatrie, 11, n° 5, 554, 1954.
109. — ATTAL Cl. — Examens biologiques.
Arch. Mal. du cœur, 48, n° 1 p. 60-75, 1955.
110. — DEBRÉ R., MOZZICONACCI P. et KELLER N. — Considérations sur le diagnostic de la maladie de Bouillaud en fonction du traitement hormonal précoce.
Sem. Hôp., 30, 2063-2068, 1954.
111. — DEBRÉ R., MOZZICONACCI P., NOUAILLE J. — Eléments du diagnostic de la maladie de Bouillaud.
Arch. Mal. du cœur, 48, n° 1, p. 76-93, Janvier 1955.
112. — FOSTER, MAC EACHERN G., MILLER J., BALL F., HIGLEY Ch., WARREN H. — Le traitement du rhumatisme par la pénicilline.
J.A.M.A. vol. 126, p. 280, 30 Septembre 1944.
113. — WATSON, ROTHBART S., SWIFT H. — L'emploi de la pénicilline dans le rhumatisme articulaire aigu.
J.A.M.A., vol. 126, p. 274-280, 30 Septembre 1944.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
Généralités	8
Historique	9
Le matériel d'étude, la technique du traitement et la surveillance des malades	12
Résultats	16
Évolution de la courbe thermique.....	17
Évolution des signes articulaires	17
Évolution des signes cardiaques	18
Évolution des signes biologiques.....	23
Les Échecs	28
Le Rebond	29
Toxicité et tolérance	30
La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la maladie de Bouillaud.....	33
Observations	37
Conclusions	57
Références des auteurs cités dans le texte	59

Imprimé en France
chez HEMMERLÉ, PETIT et Cie
2, 4, Rue de Damiette, Paris.
N° d'impression : 2945-6-57
Dépôt légal 2^e trimestre 1957
